

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

İNSAN ERİTROSİT ARGİNAZ AKTİVİTESİNİN VE BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN YAŞ GRUPLARI VE
MALİGN HASTALIKLARDAKİ DEĞİŞİMİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç.Dr. Yüksel ÖZDEMİR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Dr. Hatice ÖZHASIRCI

UZMANLIK TEZİ

GAZİANTEP - 1996

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. Teşekkür	2
2. Tablo ve Şekil Listesi	3
3. Kısaltmalar	5
4. Metin	
a. Giriş	6
b. Genel Bilgiler	7
c. Gereç ve Yöntem	47
d. Bulgular	60
e. Tartışma	80
f. Sonuç	87
5. Özet	89
6. Summary	90
7. Kaynaklar	91

TEŐEKKÖR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalındaki asistanlığım süresince yetişmemde emeği geçen başta tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Yüksel ÖZDEMİR'e, yardım ve desteklerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Necat YILMAZ'a ve Yrd. Doç. Dr. İclal MERAM'a, asistan arkadaşlarım Dr. Binnur ERBAĐCI ve Dr. M.şahin KILINÇER'e, örnek sağlamamda yardımcı olan klinik bilimlerdeki tüm asistan arkadaşlarıma ve merkez biyokimya laboratuvarında çalışan arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Hatice ÖZHASIRCI

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
1. Substratın enzime bağlanmasında anahtar-kilit ve indüklenmiş uyum modeli (Şekil 1)	8
2. Üre döngüsü (Şekil 2)	13
3. Nitrik oksit sentezi (Şekil 3)	19
4. Poliamin biyosentezi (Şekil 4)	21
5. Tümör belirteçleri olarak enzimler (Tablo 1)	36
6. Tümör belirteçleri olarak hormonlar (Tablo 2)	37
7. Tümör belirteçleri olarak onkofetal antijenler (Tablo 3)	38
8. Kan grup antijenle ilişkili kanser belirteçleri (Tablo 4)	38
9. Mucin tümör belirteçleri (Tablo 5)	39
10. Tümör belirteçleri olarak proteinler (Tablo 6)	39
11. Çalışma Kontrol grupları yaş ortalamaları ve eritrosit arginaz aktivite düzeyleri (Tablo 7)	60
12. Kontrol gruplarında Hb, RBC, WBC, PLT değerleri (Tablo 8)	61
13. Kontrol gruplarında serum BUN, kreatinin, ürik asit, total protein, albumin düzeyleri (Tablo 9)	63
14. Kontrol gruplarında serum ALT, AST, ALP, GGT, LDH, CK aktivite düzeyleri (Tablo 10)	65
15. Kontrol gruplarının serum Ca, Pi, Na ve K düzeyleri (Tablo 11)	67
16. 4. grup (40-68 y) kontrol ve kanserli grup yaş ortalamaları (Tablo 12)	69
17. Kanser türlerinin cinsiyete göre dağılımı (Tablo 13)	70

18. Kontrol grubu ve kanserli hastalarda eritrosit arginaz aktivitesi, Hb, RBC, WBC ve PLT değerleri (Tablo 14)	71
19. Kanserli grup kemoterapi veya cerrahi tedavi öncesi ve sonrası (3-17 gün) eritrosit arginaz aktivite düzeyleri (Tablo 15)	73
20. Kontrol ve kanser gruplarında serum BUN, kreatinin, ürik asit, total protein ve albumin düzeyleri ((Tablo 16)	74
21. Kontrol ve kanser gruplarının serum ALT, AST, ALP, GGT, LDH, CK aktivite düzeyleri (Tablo 17)	76
22. Kontrol ve kanser gruplarının serum Ca, Pi, Na ve K düzeyleri (Tablo 18)	78

KISALTMALAR

WBC	: Lökosit
RBC	: Eritrosit
Hb	: Hemoglobin
PLT	: Trombosit
BUN	: Üre
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
GGT	: γ - Glutamiltransferaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
CK	: Kreatin Kinaz
Ca	: Kalsiyum
Pi	: Fosfor
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
ATP	: Adenozin Trifosfat
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
Mr	: Rölatif Moleküler Kütle
c AMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
c GMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon
hCG	: Human Koryonik Gonadotrophin
AFP	: Alfa Fetoprotein
CEA	: Karsinoembriyojenik Antijen
CCL ₄	: Karbon Tetraklorür

GİRİŞ

Arginaz (L-Arginin amidinohidrolaz, EC 3.5.3.1) üre döngüsünün son enzimi olup arginini üre ve ornitine hidroliz eder (1,2,3,4). Bu enzim insanda esas olarak karaciğerde bulunmakla beraber daha düşük aktivite eritrositler, lökositler, trombositler, plazma, böbrek, iskelet ve kalp kası, bağırsak, pankreas, akciğer, epidermis, plasenta, laktasyondaki meme bezi, tükürük bezleri, testisler ve fibroblastlarda gözlenmiştir (5,6,7,8,9). İnsan serumunda arginaz aktivitesi eritrositten 200 kat düşüktür (5).

Serum arginazının meme kanserinde duyarlı bir belirteç olduğu söylenmektedir. Preoperatif dönemde serum arginazının yüksek olduğu, postoperatif dönemde düştüğü bu dönemde ortaya çıkan yükselmenin metastazi veya birincil tümörün tam olarak uzaklaştırılmadığını gösterdiği saptanmıştır. Gastrik kanser ve hepatobilier kanal malign tümörlerinde serum arginazının yükseldiği, kolorektal karsinomlarda kanserli dokuda arginazın arttığı görülmüştür (10,11,12).

Biz bu çalışmamızda Gaziantep yöresinde çeşitli yaş gruplarında ve Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yatan kanser tanısı konmuş hastalarda eritrosit arginaz aktivitesini ölçtük. Bu kişilerde eritrosit arginazı ile birlikte lökosit (WBC), eritrosit (RBC), hemoglobin (Hb), trombosit (PLT), serum üre (BUN), kreatinin, ürik asit, total protein, albumin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), γ -glutamiltransferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK), kalsiyum, fosfor, sodyum ve potasyum düzeylerini ölçerek bunların eritrosit arginazı ile ilişkisini hem kontrol grupta, hem de kanserli hastalarda saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ENZİMLER

Enzimler tüm dokularda bulunan, vücuttaki biyokimyasal tepkimelerden sorumlu, reaksiyona özgü katalizörlerdir (13,14,15). Genellikle biyolojik sistemlerde çok küçük miktarlarda bulunurlar. Bu nedenle enzimlerin miktarlarından çok biyolojik sistemde gösterdiği aktivitenin ölçülmesi önemlidir (16).

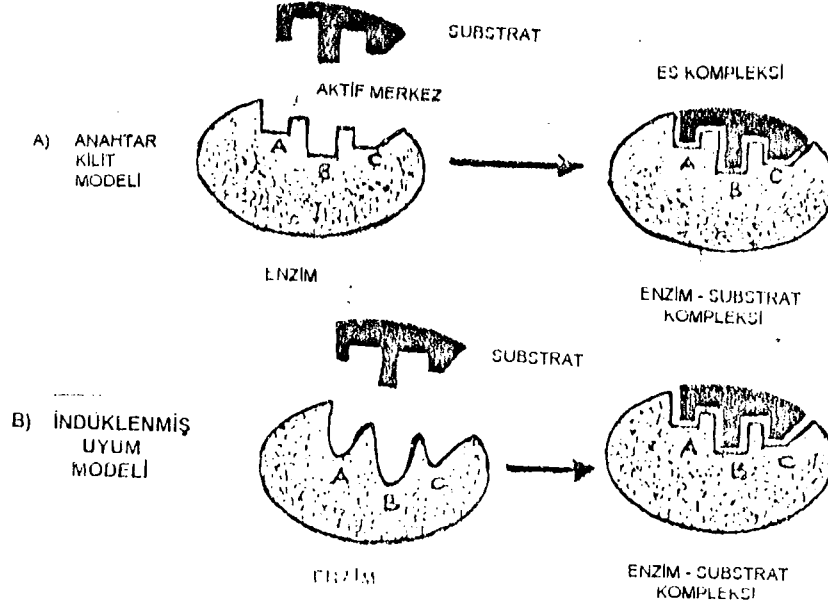
Enzimlerin aktivite göstermeleri için gerekli olan ve protein yapısında olmayan genellikle metal iyonlarından meydana gelmiş olan yan gruplarına ***kofaktör*** adı verilmektedir. Örneğin, üreaz Ni^{2+} 'e kofaktör olarak gereksinim duyar. Enzimlerin aktivitelerini gösterebilmek için gereksinim duyduğu kompleks organik moleküllere ***koenzim*** adı verilmektedir. Örneğin süksinik dehidrogenaz koenzim olarak FAD'ye (Flavin Adenin Dinükleotid) gereksinim duymaktadır (16).

Enzim Aktif Merkezi

Enzimlerde kofaktör ve koenzimlerin de yer aldığı, substratın bağlandığı, enzim tarafından değişikliğe uğratıldığı ve başka bir bileşiğe dönüştürüldüğü bölgeye ***aktif merkez*** adı verilir. Aktif merkezde bağlanma ve katalitik aktivite bölgesi olmak üzere iki bölge bulunmaktadır.

Substratın aktif merkezde enzime bir ***anahtar kilit*** gibi bağlandığı kabul edilmektedir. Diğer bir görüşe göre enzim substratı olmadığı zaman serbest olarak bulunmaktadır. Ancak substratı ile karşılaşacak olursa enzim özel

yapısını almakta ve substrat aktif merkeze bağlanmaktadır. Bu hipoteze indüklenmiş uyum (Induced-fit) hipotezi adı verilir (16).



Şekil 1. Substratın Enzime Bağlanmasında Anahtar-Kilit ve İndüklenmiş Uyum Modeli

Inhibitörler

Kompetitif (yarışmalı) İnhibisyon :

Enzim aktivitesinin azalmasına yol açan bileşiklere inhibitörler adı verilir. Bir kısım inhibitörler substratın enzime bağlandığı bölgeye bağlanmaktadır. Bu tip inhibitörlere kompetitif (yarışmalı) inhibitör,

meydana gelen inhibisyona da kompetitif (yarışmalı) inhibisyon adı verilir (16).

Nonkompetitif (yarışmasız) inhibisyon

Eğer inhibitör aktif merkezin dışında bir noktadan enzime bağlanarak inhibisyona neden oluyorsa bu tip inhibitöre nonkompetitif (yarışmasız) inhibitör, meydana gelen inhibisyona da nonkompetitif (yarışmasız) inhibisyon adı verilir (16).

Unkompetitif İnhibisyon

Eğer bir inhibitör serbest enzime değil de, enzim substrat kompleksine bağlanarak inhibisyona neden oluyorsa bu tip inhibitöre unkompetitif inhibitör, meydana gelen inhibisyona da unkompetitif inhibisyon adı verilir (16).

Enzim Aktivitesini Etkileyen Faktörler

Enzimler tarafından katalizlenen reaksiyonların hızını etkileyen faktörler şu şekilde sıralanabilir.

1.Ortam pH'sı : Enzimatik reaksiyonun hızı, hidrojen iyon konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Enzimin en fazla aktivite gösterdiği pH' ya optimum pH adı verilmektedir.

2.Sıcaklık : Enzim reaksiyonlarında sıcaklığın değişmesi reaksiyon hızını etkilemektedir.

3.Enzim konsantrasyonu : Enzimatik reaksiyonunun hızı, enzimin substratına doygun olduğu koşullarda enzim konsantrasyonuna bağlı olarak lineer bir şekilde artmaktadır. Bunun nedeni her enzim molekülünün diğerinden bağımsız olarak görev yapmasıdır. Bu durumda ortamda ne kadar çok enzim molekülü varsa reaksiyon da o kadar hızlı yürüyecektir.

4.Substrat konsantrasyonu : Belirli bir miktardaki enzimin reaksiyon hızı başlangıçta substrat konsantrasyonuna bağlı olarak artar ve lineer bir görünüm sergiler. Bu birinci dereceden bir kinetiğe uyar.Ancak daha sonra bu doğrusallık yerini hiperbolik bir eğriye bırakmaktadır. Bu duruma ise sıfır derece kinetiği adı verilmektedir ve reaksiyonun hızı artık maksimum düzeye ulaşmıştır. Burada enzim boş değildir ve substratı ile enzim-substrat (ES) kompleksi yapmakta ve ürüne dönüşüm esnasında enzim tekrar bir başka substrat ile kompleks yapmaktadır. Artık bu noktadan sonra substratın daha fazla arttırılması ile enzim reaksiyonunun hızını arttırmak mümkün değildir. Çünkü böyle bir durumda enzim substratına karşı doygun hale gelmiştir.Bu durumda enzim maksimum hız ile çalışmaktadır.

5.Zaman : Bir enzimatik reaksiyonun hızı belli bir zamanda üretilen ürünün miktarı ile belirlenmektedir.

6.Reaksiyon ürünü

7.Çeşitli iyonların konsantrasyonları ve özellikleri

8.Işık ve diğer fiziksel faktörlerin etkisi (16).

Enzimlerin Sınıflandırılması

Enzimler kullandıkları substratın veya katalize ettikleri reaksiyonun tipine göre adlandırılmaktadır. Günden güne sayısı hızla artan enzimler Uluslararası Biyokimya Birliği (International Union of Biochemistry -IUB) tarafından yeni bir adlandırmaya ve sınıflandırmaya tabii tutulmuştur. Yeni sınıflandırmada enzimlere dört aşamalı numara verilmektedir. Bu sınıflandırmada EC harfleri enzim komisyonu (Enzyme Comission) isminin baş harflerini göstermektedir (16).

1. İlk rakam enzimin altı sınıftan hangisine ait olduğunu belirtmektedir.
2. İkinci rakam etki ettiği kimyasal yapıyı ve fonksiyonel grubu belirtir. Yani alt sınıfı göstermektedir.
3. Üçüncü rakam daha alt sınıfı yani akseptörü belirtmektedir.
4. Dördüncü rakam ise belli bir sınıfta enzimin sıra numarasıdır.

Yeni sınıflandırmaya göre enzimler altı ana başlıkta toplanmaktadır (16,17,18).

1.Oksidoredüktazlar: Oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarını katalizleyen enzimler bu sınıftandır. Bu sınıf enzimlerin substratları genellikle elektron ve hidrojen transfer ederler.

2.Transferazlar: Fonksiyonel bir grubu ,bir donörden bir akseptöre taşıyan enzimlerdir.

3.Hidrolazlar: Çeşitli bağların hidrolizini katalize ederler.C-O, C-N, C-C ve fosforik anhidrit bağına da içeren diğer bazı bağların hidrolitik koparılmasını katalize eden enzimlerdir.

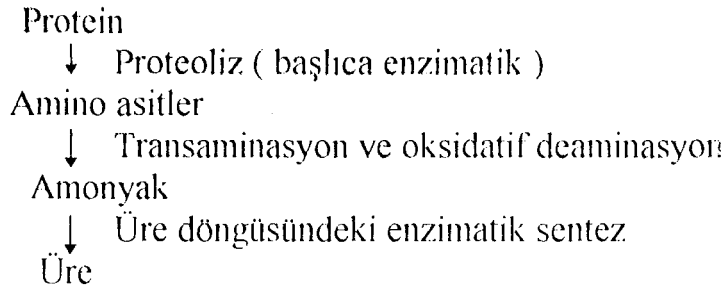
4.Liyazlar: Çift bağlara grupların eklenmesi veya grupların ayrılması ile çift bağların oluşmasını katalize etmektedirler.

5.İzomerazlar: Bir molekül içindeki geometrik ve yapısal değişiklikleri katalize etmektedirler.

6.Ligazlar: C-O, C-S, C-N ve C-C arasında bir bağ oluşmasını sağlayan enzimlerdir.Bu enzimler ATP' deki (Adenozin Trifosfat) yahut diğer trifosfatlardaki pirofosfatı hidrolize ederek iki molekülün birbirine bağlanmasını katalize etmektedirler.

ÜRE DÖNGÜSÜ

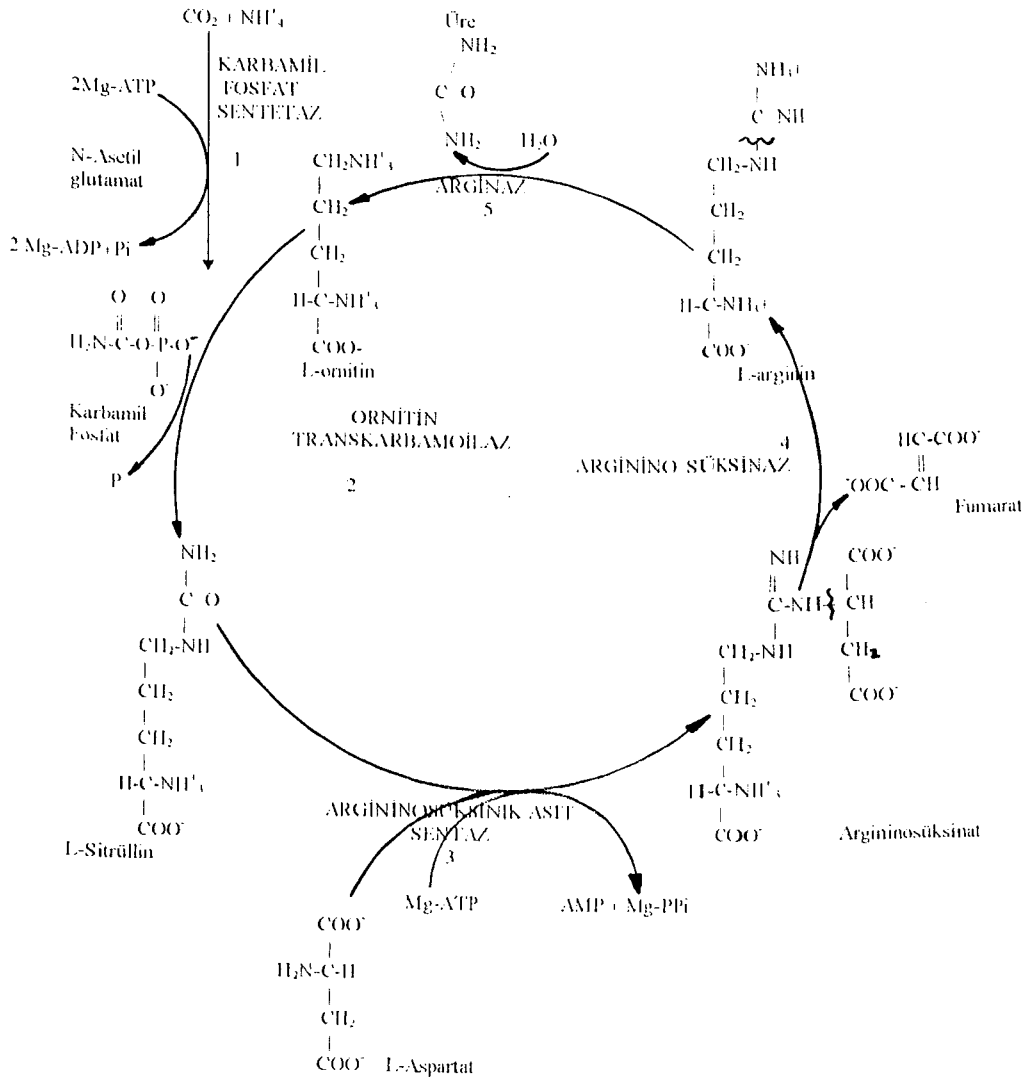
Sağlıklı bir erişkinde her gün meydana gelen protein dönüşümü başlıca kas proteinin yıkımı sonucudur ve total proteinin % 1-2' sini oluşturur. Serbest hale geçen amino asitlerin % 75-80 ' i yeni protein sentezi için kullanılmaktadır. Geriye kalan amino asitlerin azotu üreye katabolize olurken, karbon iskeletleri diğer ara ürünlere çevrilir (14).



Şema 1. Protein yıkımı (18).

Üre döngüsü hücrenin iki kompartmanında oluşur. Hepatositlerde mitokondri içinde başlar sonraki üç basamak sitozolde meydana gelir (17).

Üre döngüsü reaksiyonları amonyak, karbondioksit ve aspartat'tan üreyi oluşturur. Üre sentezindeki tüm olay 3 ATP gerektirir. Bu döngüdeki altı amino asitten birisi (N-asetil glutamat) aracı olma yerine bir enzimin aktivatörü olarak fonksiyon yapar. Geriye kalan amino asitlerin ve ara metabolitlerin (aspartat, arginin, ornitin, sitrüllin ve argininosüksinat) hepsi en sonunda üre haline gelen atomların taşıyıcısı olarak fonksiyon görürler (14).



Şekil 2. Üre Döngüsü (14).

İnsan dokularında bulunan arginaz izoenzimlerinin DEAE (diethylamino etil) ve CM (karboksi metil) sellüloz ile ayrıştırılmalarındaki davranışları, elektroforetik mobiliteleri, izoelektrik noktaları ve immünokimyasal özellikleri farklıdır. Böbrek A1 izoenzimi ve karaciğer A5 izoenzimi tamamen immünolojik uyumsuzluk gösterirken, karaciğer A2 ve tükürük bezi A3 ve böbrek A4 izoenzimleri birbirine kısmi uyumsuzluk gösterir. A1 ve A5 izoenzimleri kendilerine ait iki tip antiserum varlığında eşzamanlı olarak çift immunodiffüzyon testi uygulandığı zaman presipitin kavisleri birbirini çaprazlar. Bu iki arginaz izoenziminin tam immünolojik uyumsuzluğunu gösterir. Bu davranış böbrek A1 ve karaciğer A5 arginazının tam olarak farklı antijenik determinanta sahip olduğunu ispatlar (26). İmmünolojik olarak karaciğerde lokalize arginaz izoenzimleri eritrositlerde bulunanlara benzer davranış gösterir. Böbrek, eritrositler ve fibroblastlardaki izoenzimler ise benzerlik göstermez (16).

İmmunelektroforezde arginaz izoenzimlerinden A1 anoda ve A5 katoda doğru göç eder (2,25,26,27).

Arginin, üre, guanidino bileşikleri, kreatin ve poliaminlerin oluşumunu içeren bir kaç önemli yolda bulunan anahtar bir amino asittir. (28,29,30). Arginin sentezinin karaciğer ve böbrekte olduğu bilinmektedir (29,30).

Böbrekler tüm vücut arginin sentezinde önemli bir rol oynar. Fare böbreğinde arginin sentezinin proksimal tübülde, gittikçe azalan yoğunlukta bunun yakın parçasında (glomerüle bitişik kıvrıntılı tübül) ve daha çok distal parçasında (medüller pars rekta) olduğu saptanmıştır (30,31). Böbreklerde argininin asıl kaynağı sitrüllüdür. Kronik böbrek yetmezliğinde sitrüllinin plazma seviyesi yükselir. Fukuda ve Kopple üremik köpeklerde sitrüllin

kullanımında ve net üretiminde önemli değişiklikler olmamakla beraber periferal venöz plazmada sitrüllin düzeyinde artışı göstermişlerdir (30).

Argininin oral alımı invitro mitojen stimülasyonuna yanıt olarak lenfosit proliferasyonunu düzeltebilir. Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada farelere intravenöz arginin verilmesinin yara iyileşmesini ve timik immun fonksiyonu düzeltebildiğini göstermişlerdir. Yanmış farelerde oral arginin ilavesi mortalite hızını azaltmaktadır. Çalışma sonucunda argininin yara iyileşmesi ve immunitede yararlı olduğu sonucuna varmışlardır (20).

Karaciğer yüksek arginin sentez aktivitesi göstermekle beraber çok fazla arginini kan dolaşımına vermez (30,31). Bunun nedeni hepatositlerin sitrülline permeabilitesinin zayıf olması ve hepatositlerde oluşan argininin çoğunun ornitin ve üreye dönüşmesidir. Bunun aksine böbrek tarafından üretilen argininin büyük kısmı renal venöz kana salınır. Renal arginin sentezi başlıca normal büyüme ve vücuttaki daimi proteinin yenilenmesi olarak kabul edilir. Buna ek olarak argininin damar tonusunda etkili bir düzenleyici olan ve “endotelium derived relaksing faktör” (EDRF) adı verilen nitrik oksitin (NO) öncüsü olduğu gösterilmiştir. NO (EDRF) düz kas hücrelerinde guanil siklaz aktivitesini uyararak cGMP üretimini arttıran bir nöronal haberci gibi davranmaktadır (20,30,32).

Optimum Koşullar

Fetal ve erişkin doku arginazları benzer optimum pH, metal kofaktör gereksinimi, sıcaklık ve kinetik özellikler göstermektedir (1,36).

Arginin hidrolizi için optimum pH 9.4 - 9.8 olup bu enzimin stabil olduğu pH'dır (1,5). Karaciğer arginaz aktivitesi; pH 9.7 den 7.2 ye düştüğünde yaklaşık olarak % 50, sıcaklık 37 °C den 30 °C ye düştüğünde yaklaşık olarak % 50 oranında azalmaktadır (28).

Eritrosit arginazı 55 °C'de 5 dakika preinkübasyon sonucunda önemli aktivite artışı göstermektedir. Farklı dokulardan kaynaklanan arginaz enzimi Co^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} , V^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} gibi divalen metal iyonlarıyla preinkübe edildiğinde önemli aktivite artışı göstermekle beraber, maksimal aktivite için Mn^{2+} 'a gereksinim vardır. Mn^{2+} 'la enzim aktivasyonu eritrositlerde 2-6 kez, karaciğerde 4-5 kez artmaktadır (1,5,7,28).

Karaciğerde enzim aktivitesi diğer dokulardan daha fazla olduğu için Co^{2+} ve Mg^{2+} karaciğerde rölatif olarak daha etkili aktivatör gibi görünmektedir (1).

Pek çok türlerin karaciğer arginazları, tam aktivite için Mn^{2+} gerektirmektedir. Enzimdeki Mn^{2+} progresif olarak enzimden uzaklaştırıldığında enzimatik aktivitenin kademeli olarak azaldığı gözlenmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda hayvanlardaki Mn^{2+} eksikliğinin arginaz aktivitesini azalttığı, Mn^{2+} 'sız diyetle beslenmede karaciğer arginaz aktivitesinin önemli oranda düştüğü gözlenmiştir. Bu da plazma amonyum konsantrasyonunda artma ve plazma üre konsantrasyonunda azalma ile sonuçlanmıştır (37,38).

Dupont ve arkadaşları (1977, 1985) epileptik çocuklarda, Papavasiliou ve arkadaşları (1979) erişkin epileptik hastalarda kontrollere göre kan Mn^{2+} seviyesinin daha düşük olduğunu saptamışlardır. İdiopatik epileptik hastalarda, travma veya hastalığa bağlı epilepsili hastalara göre daha düşük Mn^{2+} seviyesini gözlemişlerdir. GEPR (genetik olarak epilepsiye eğilimli kobaylar) ve SDR'lar (non epileptik Sparague -Dawley kobay) arasında karaciğer arginaz aktivitesi karşılaştırıldığında GEPR'lilerin daha düşük aktivite gösterdiği, aktivitedeki bu düşüklüğün karaciğer ekstraktına 10 mM Mn^{2+} eklendiğinde ortadan kalktığı görülmüştür (39).

Arginaz termostabil bir enzim olup bunun stabilitesi Mn^{2+} kofaktör olduğunda artar. Mn^{2+} arginazın termal stabilitesini arttırdığı gibi proteolize de daha çok dirençli yapar. Bu katyonun intrasellüler konsantrasyonu hepatik arginazın yarı ömrünü regüle eden mekanizmalardan biridir Mn^{2+} varlığında arginaz aktivitesinin yarı ömrü 18 kat artmaktadır (38).

Arginaz enziminin ısıya karşı olan dayanıklılığını araştırmak için yapılan bir çalışma sonucunda erişkin ve fetal karaciğer ve böbrek arginazının 68 °C'de $MnCl_2$ yok iken iki dakika içinde aktive kaybının %40 civarında olduğu ve $MnCl_2$ varlığında ise 81 °C'de bu kaybın %50 civarında olduğu görülmüştür (1).

Maksimal aktivite eldesi, Mn^{2+} bağlanması, zaman, ısı ve Mn^{2+} konsantrasyonuna bağlıdır (7). Karaciğer arginaz aktivitesi Mn^{2+} 'ın mikromolar konsantrasyonda eklenmesi ile stimüle olur. Mn^{2+} 'nın V_{max} üzerine etkili olmadığı fakat arginin için K_m 'nin daha da azaldığı gösterilmiştir (28).

Sıçan karaciğer arginazının Mn^{2+} 'la preinkübasyonunun enzim aktivasyonu üzerine etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada 37 °C'de

siçan karaciğer arginazının Mn^{2+} iyonlarıyla preinkübasyonunda aktive olduğu gözlenmiştir. Aktivasyonun en az %90-95'i Mn^{2+} 'a bağlı gerçekleşir. Fakat katalitik aktivite için Mn^{2+} gerekmez. 0.1 μM Mn^{2+} 'a göre 1 μM Mn^{2+} 'la daha büyük aktivasyon elde edilmiştir (40)

Arginaz ağır metal iyonlarının çoğu ile son derece stabildir. Sadece Ag^{1+} ve Hg^{2+} inhibitördür. Borat ve sitrat iyonları belki aktivatör olan metal iyonlarıyla kompleks yaparak arginaz aktivitesini azaltmaktadır (5). Reczkowski ve arkadaşları EDTA ve sitrat gibi metal şelatörlerin enzimi inhibe etmediğini saptamışlardır (9).

Guanido butirat, D-arginin ve N^0 metil-L-arginin arginaz için substrat değildir. L-homoarginin ve L-canavanin alternatif substrat olarak kullanılabilir (9). Başka çalışmalarda L-homoargininin arginaz için substrat olmadığı söylenmektedir (2,5).

Arginazla argininin hidrolizi ornitin tarafından inhibe edilir fakat diğer reaksiyon ürünü olan üre tarafından inhibe edilmez (5,24). Bir başka çalışmada ise arginazın reaksiyon ürünlerinden üre ve ornitin tarafından kompetitif olarak inhibe edildiği bildirilmiştir(9,10). L-lizin, adenosin, inozin, tiyosiyanat, salisilat ve sodyum dodesil sülfat da arginaz üzerinde aynı etkiyi göstermektedirler (2,5,7,9).

Arginaz Ölçüm Yöntemleri

Arginaz aktivitesinin saptanması reaksiyon süresinde arginin konsantrasyonunda azalma, ornitin veya üre konsantrasyonundaki artma, üreden üreaz etkisi ile oluşan amonyum veya karbondioksit miktarının ölçülmesi esasına dayanır (5,41,42,43).

Arginaz aktivitesi sıklıkla üre düzeyinin spektrofotometrik ölçümüne dayanan yöntemlerle saptanır (43).

1) Üre Saptanmasına Dayanan Yöntemler

1) Schimke (1964) Yöntemi : Argininin arginazla hidrolizi ile ortaya çıkan ürenin ölçülmesine dayanır (1,38).

2) Dixanthyl Üre Yöntemi : Arginaz reaksiyonu esnasında oluşan üre dixanthyl üre olarak elde edilir. Elde edilen ürünlerin absorbanısı 420 nm'de ölçülerek saptanır (41).

3) Thiosemicarbazide - Diacetyl-monoxim Urea Yöntemi : Bu yöntem arginaz aktivitesi ile oluşan ürenin kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır. Oluşan renk absorbanısı 520 nm'de ölçülerek saptanır.

Bu yöntem maksimum renk oluşumu için zaman gerekli olmakla beraber sıcaklık bağımlıdır. Reaksiyonun şiddeti 85 °C üstündeki sıcaklıklarda zaman artışıyla birlikte azalır. Bu sıcaklığa duyarlı bir ürünü gösterir. Bu yöntem saf enzim preparasyonlarına uygulanabilir bir direkt kolorimetrik yöntem olma avantajına sahiptir (41).

4)Van Slyke ve Archibald Yöntemi (1946) ve Bunun Modifikasyonu: Bu yöntem arginazla oluşturulan ürenin renkli bir ajanla

konsantre asit içerisinde 1 saat kaynatarak renkli bir ürün meydana getirilmesi ilkesine dayanmaktadır (42).

Bu yöntemin bir modifikasyonu ürenin üreaz ile oluşan reaksiyon ürünlerinden CO₂'in monometrik olarak ve diğer ürün olan amonyumun Nessler reaktifi ile kolorimetrik olarak ölçümünü içerir (5).

5) Ruegg ve Russel (1980) Yöntemi : Radyoaktif işaretli substratın kullanıldığı çok duyarlı bir yöntemdir. Bu yöntem [guanidino - ¹⁴ C] argininden ¹⁴C üre meydana getirilerek ölçülmesi esasına dayanır. Bu yöntem radioaktif işaretli substrat kullanıldığı için özel dikkat gerektirmektedir (7,21,39,42,43).

II) Arginin Ölçümüne Dayanan Yöntemler

1) Ward ve Srere Yöntemi : 205 nm'deki absorbanın izlenmesiyle arginindeki azalmanın direkt olarak ölçümüne dayalı bir yöntemdir. Bu yöntem Van Slyke ve Archibald yöntemine göre daha hızlı ve uygundur. Bu ölçümde reaksiyon sıcaklığının kontrolü için bir su sirkülatörü ve çok duyarlı çift ışınli spektrofotometre gerekir. Bu her zaman mevcut değildir. Bu yüzden pratik yararı ve duyarlılığı azdır (42).

2) P-Nitrophenyl Glyoxal (PNPG) Yöntemi : Bu yöntem argininin arginazla hidrolizinden sonra geriye kalan argininin PNPG ile reaksiyonu sonucunda oluşan rengi kolorimetrik olarak ölçer. 0.01 - 0.02 mmol/L aralığında arginin konsantrasyonu saptanabilir. Arginin sodyum askorbat içeren 0.1 mol/L sodyum piro sülfat tamponunda PNPG ile reaksiyona girer. Oluşan renkli ürünün 480 nm'deki absorbanı ölçülür. Reaksiyon hızı pH, sıcaklık ve sodyum askorbat konsantrasyonuna bağlıdır. Optimum pH bu

reaksiyonda 9.0'dır. Renk oluşum hızı pH'ın artmasıyla artar. pH 9.0'ın üstünde renkli bileşik dayanıksızdır ve bir pike ulaştıktan sonra azalmaya başlar.

Bu yöntem halen kullanılan yöntemlerin çoğundan daha az zaman gerektirir ve duyarlıdır. Protein presipitasyonu gerekmez ve örnekteki endojen bileşikler (üre gibi) interferans yapmaz (43).

3) Sakagushi Reaksiyonu : Argininin arginazla hidrolizinden sonra geriye kalan argininin 8-hidrosikuinolin ile reaksiyonu sonucunda oluşan rengin kolorimetrik olarak ölçümü ilkesine dayanmaktadır (5).

III) ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) Yöntemi

Vücut sıvılarındaki arginaz konsantrasyonunu ölçmek için uygun ve güvenilir bir yöntemdir. Bu iki antikor kullanan bir sandviç yöntem olup çok özgün ve duyarlıdır. Litrede bir kaç mikrograma kadar düşük konsantrasyondaki arginazı serumda ön işlem gerektirmeden saptamaya olanak sağlar. Arginaz için tanımlanan ELISA yöntemi kolayca uygulanmaktadır (20,44).

IV) Diğer Yöntemler

- Porembzka ve arkadaşları arginaz aktivitesini reaksiyon ürünü olan ornitin miktarındaki artışı saptayarak ölçmüşlerdir (25).

- Garganta ve arkadaşları arginaz ölçümü için arginazla oluşturulan üreyi üreazla amonyum ve CO₂'e hidrolize ederek oluşan amonyumu sonradan indofenole çevirerek kolorimetrik olarak ölçmüşlerdir.

Bu yöntemin duyarlılığı [^{14}C] arginin kullanan yöntem ile aynı aralıktadır. Bu yöntem yüksek duyarlılık gösterir ve ucuzdur (42).

Beslenme ve Hormonların Arginaz Üzerine Etkisi

Beslenmenin Arginaz Üzerine Etkisi

Beslenme karaciğer arginaz aktivitesi üzerine etkili olmaktadır (5).

Eksojen kaynaklardan protein alımının artması veya açlık, hastalık veya hormonal durumlardaki değişikliklerle ekstrahepatik dokulardan endojen olarak protein sağlanmasıyla karaciğer arginaz aktivitesi artmaktadır (7,45,46).

Diyette az miktarda protein bulunması karaciğerdeki üre döngüsü enzimlerinin düzeyini düşürmektedir. Protein alımının sınırlandırılması bir enerji kaynağı olarak amino asitlerin kullanımını azaltırken az miktarda protein dengeli amino asit karışımı sağlayamadığı için enzim sentezini ilerletemez (47).

Schimke (1962) ; proteinsiz diyetin üre döngüsü enzimlerinin aktivitesini azalttığını, açlığın aynı enzimlerde bir artma oluşturduğunu göstermiştir. Bu etki amino asitlerin enerji kaynağı olarak kullanılması nedeniyle. Amino asitlerin deaminasyonu sonucu artmış amonyum düzeyi üre döngüsü aktivitesini arttırmaktadır (47).

Tornowski ve arkadaşları kobaylar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, yağdan zengin diyetin kobay karaciğerinde üre döngüsü enzimlerinin aktivitelerini arttırdığını gözlemişlerdir. Yağdan zengin diyetin

diyet proteininin artmasına çok yavaş cevap verdiğini saptamışlardır. 6, 12, 24 ve 72 haftalık kobaylara 7 gün kortikosteron tedavisinin 4 yaş grubunda karaciğer arginaz aktivitesini arttırdığı, böbrek arginaz aktivitesini ise etkilemediğini gözlemişlerdir (24).

Kochakion ve arkadaşları adrenal kortikosteroid ve epinefrinin kobaylara injeksiyonunun karaciğer arginaz aktivitesinde önemli değişiklik yapmadığını bulmuşlardır (50).

Çeşitli dokularda büyüme ile birlikte arginaz artışı meydana gelir. Pubertede testislerde ve laktasyon esnasında meme bezi ve karaciğerde arginaz artar. Kumar ve Kalyankar testosteron tedavisi ile böbrek arginazında artma olduğunu, hormona yanıtın yaşla ilgili olmadığını göstermişlerdir. Testosteronun karaciğer arginazı üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Frieden ve Fischel (1968) kobay ve sıçanlarda testosteronun böbrek arginaz aktivitesinde artma meydana getirdiğini gözlemişlerdir (24).

Tiroid hormonlarının arginaz üzerine etkisi ile ilgili çalışmalarda değişik sonuçlar bulunmuştur. Grillo ve arkadaşları hipotroidili kobaylarda üre sentezinin azaldığını hipertroidili kobaylarda ise arttığını gözlemişlerdir. Kochakion ve Bartlett ise benzer hormonal durumda üre döngüsü enzim aktivitelerinde herhangi bir değişiklik elde edememişlerdir. Marti ve arkadaşları daha önceki verilerin aksine L-T4 (tiroksin) ve özellikle propiltiourasil tedavisinin karaciğer ve serum arginaz aktivitesini arttırdığını gözlemişlerdir. Menhan ve Wieland hipotroidili farelerin karaciğerinde üre üretimindeki artışın katabolik aktivitedeki artmanın veya protein sentezindeki azalmanın sonucu olduğunu göstermişlerdir. Husson ve arkadaşları fetal periyot ve doğum esnasında tiroid ve diğer hormonların üre

döngüsü enzimlerinden bazıları üzerinde düzenleyici etkisi olduğunu gözlemişlerdir. Marti ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda hipotiroidili kobaylarda üre sentezi kapasitesi ve serum üre seviyelerinin yaklaşık olarak 2 kat arttığını, hipertroidili kobaylarda ise herhangi bir değişiklik olmadığını saptamışlardır. Hipotiroidizmde daha çok endojen proteolizle amonyum üretiminin artıp bunun öncelikle üre biyosentezi için kullanıldığı sonucuna varmışlardır (51).

Kumar ve arkadaşları tiroksin tedavisi ile kadınlarda karaciğer arginaz aktivitesinin arttığını göstermişlerdir (24).

Diyabette protein katabolizmasının ve üre nitrojen atılımının büyük oranda arttığı bilinmektedir (46,52). Jorda ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; streptozotosin injeksiyonu ile diyabet oluşturulan kobaylarda hepatositlerde üre sentezinin arttığını ve üre atılımının yaklaşık 2 kat olduğunu bulmuşlardır (52). Bu konuyla ilgili Bond ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş kobaylarda hepatosit sitozolünde arginaz aktivitesinin 2-3 gün sonra yükseldiği ve enzim aktivitesinin 13 gün yüksek kaldığı görülmüştür. Arginaz için bir kofaktör olan Mn^{2+} 'in poststreptozotosin injeksiyonunun 4. gününde yükseldiği ve en az 13 gün yüksek kaldığı gözlenmiştir (46).

Kadınların hormonal durumu gebelik döneminde belirgin olarak değişmektedir. Bu değişiklikler enzim düzeylerinden dolayı biyokimyasal reaksiyonları da etkilemektedir (53). Gebelik esnasında üre sentezinde total nitrojen atılımında ve idrar üre miktarında azalma gözükmektedir. Bunun tersine doğum öncesi ve doğum sonrası periyotta amonyum atılım oranında bu farklılık gözlenmemiştir (54).

Şeker ve arkadaşları hiperprolaktinemi, gebelik ve postmenapozal dönemin kadınların eritrosit ve tükürük arginazı üzerine etkilerini araştırmışlardır. Hiperprolaktinematik ve gebe grupların tükürük arginaz aktivitelerinin kontrol grubuna göre 4-5 kat artış gösterdiği, bunun aksine eritrosit arginaz aktivitelerinin çok azaldığı görülmüştür (53). Postmenapozal dönemdeki kadınlardan tükürük arginaz aktivitelerinin en az 1-2 kat arttığı gözlenmiştir. Diğer yandan kan üre düzeylerinin de aynı şekilde arttığı menapozal duruma göre eritrosit arginaz düzeylerinin değişmediği gözlenmiştir (55).

Arginazın Klinik Önemi

Arginaz ve Kanser

Tümör

Tümör (neoplazm) normal dokuların gelişmesini aşan, normal dokulara uyum göstermeyen ve kendisini meydana getiren uyarının yok olması durumunda bile aşırı seyrinde devam eden bir doku kitlesi olarak tanımlanmaktadır. Tümörler vücuda yarar hiç bir iş yapmaksızın, kandan besleyici maddeleri alarak ve normal dokuların zararına gittikçe artan bir yaşam gücü ile üreyen bir parazit gibi davranmaktadırlar.

Tümörler klinik gidiş ve şekil özelliklerine göre ikiye ayrılırlar;

1) İyi Huylu (Selim) Tümörler : Yavaş ve genişleyerek büyürler, yaşam için önemli yerlere yerleşmezlerse veya önemli bir organı

etkilemezlerse, hastanın sağlığını bozmazlar ya da yaşamını kısaltmazlar. Genellikle iyi farklılaşmış, olgun tipte dokulardan yapılmışlardır.

2) Kötü Huylu (Habis) Tümörler : Genellikle iyi huylulardan daha hızlı büyüyen, normal dokulara sızarak yayılan, etkin şekilde tedavi edilmedikleri takdirde sağlığı bozan ve sonunda ölüme neden olan çoğu kez farklılaşma düzeyi normalden düşük hücrelerden yapılmışlardır.

Kadın ve erkeklerde görülen habis tümör türleri farklıdır.

Erkeklerde ölüme neden olan habis tümör türleri sıklık sırasına göre;

- 1) Akciğer kanseri
- 2) Kolon ve rektum kanseri
- 3) Prostat kanseridir.

Kadınlarda ise sıklık sırasına göre en fazla görülen habis tümör türleri;

- 1) Meme kanseri
- 2) Kolon ve rektum kanseri
- 3) Akciğer kanseri
- 4) Uterus kanseridir.

Kötü huylu tümörler herhangi bir yaş grubuna özgü değildir; bununla beraber büyük çoğunluğu ileri yaşlarda görülür.

Yapı ve kaynaklarına göre neoplazmlar şu şekilde sınıflandırılırlar;

- 1) Mezenkim kaynaklı tümörler
 - İyi huylu
 - Kötü huylu (sarkom)
- 2) Epitel kaynaklı tümörler
 - İyi huylu
 - Kötü huylu (karsinom)

3) Karma (mixed) tümörler ve teratomlar

- İyi huylu

- Kötü huylu

Yayılma ve Metastaz

Habis tümörler çevrelerindeki dokulara doğrudan doğruya ya da asıl tümörlerle bağlantısı olmayan ikincil tümör odakları halinde yayılabilirler. İkinci olay metastaz adını alır. Metastazların dağılımı çeşitli organ ve dokulara sürüklenip orada yerleşebilen embolusların sayısına olduğu kadar çeşitli dokuların tümör büyümesine elverişli olup olmamasına da bağlıdır. Metastazlar en fazla lenf bezlerinde, akciğerlerde, karaciğer, kemik, böbrek ve sürrenal bezlerde görülür. Dalak ve çizgili kasta daha seyrek görülürler.

Metastazlar ;

1) Lenf yoluyla metastaz

2) Kan yoluyla metastaz

3) İmplantasyon (aşılma) metastazları

olarak meydana gelir.

Lenf yoluyla metastaz karsinomların en sık görülen yayılma şeklidir. Kan yoluyla metastaz genellikle sarkomlarda sık görülen bir yayılma yoludur, fakat bir çok karsinomlar da bu yolla metastaz yapabilirler.

Karaciğer, mide-bağırsak kanalı karsinomlarının en sık metastaz yaptığı organdır. İskelet kası, kalp kası ve dalak gibi bazı dokularda ve organlarda metastazlar çok seyrek görülür. Kan yoluyla gelen metastazlar başlıca akciğer, karaciğer ve kemiğe yerleşirler. Beyine yerleşen metastazlar

ise en fazla akciğerden, memeden, mideden, prostat bezinden ve sürrenal bezden gelirler (56).

Tümör Belirteçleri (Marker)

Tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi ve erken rekürrensini gösterilmesi için kullanılan bazı tümör belirteçleri vardır. Fakat duyarlılık ve özgünlüklerinin olmayışı bunların asemptomatik popülasyonlarda kullanımını kısıtlamaktadır (57).

Tablo 1. Tümör Belirteçleri Olarak Enzimler (18)

ENZİM	KANSER TİPİ
Alkol dehidrogenaz	Karaciğer
Aldolaz	Karaciğer
Alkalen fosfataz	Kemik, karaciğer, lösemi, sarkom
Alkalen fosfataz-plasental	Over, akciğer, trofoblastik, gastro-intestinal, seminoma, Hodgkin
Amilaz	Pankreas
Aril sülfataz B	Kolon, meme
Kreatin kinaz - BB	Prostat, akciğer (küçük hücreli), meme, kolon, over
Esteraz	Meme
Galaktozil transferaz	Kolon, mesane, gastrointestinal
γ -Glutamil transferaz	Karaciğer
Heksokinaz	Karaciğer
Lösin Aminopeptidaz	Pankreas, karaciğer
Laktat dehidrogenaz	Karaciğer, lenfomalar, lösemi
Nöron spesifik enolaz	Akciğer (küçük hücreli), nöroblastoma, karsinoid, melanoma, pankreas, feokromostoma
5 ¹ -Nükleotidaz	Karaciğer
Prostatik asit fosfataz	Prostat
Piruvat kinaz	Karaciğer
Ribonükleaz	Over, akciğer, bağırsak
Sialittransferaz	Meme, kolon, akciğer
Terminal deoksittransferaz	Lösemi
Timidin kinaz	Lösemi, lenfomalar, akciğer (küçük hücre)

Tablo 2. Tümör Belirteçleri Olarak Hormonlar (18)

HORMON	KANSER TİPİ
ACTH	Cushing sendromu, akciğer (küçük hücre)
ADH	Akciğer (küçük hücre), adrenal korteks, pankreas, duodenal
Bombesin	Akciğer (küçük hücre)
Kalsitonin	Medüller tiroid
Gastrin	Glukagonoma
Büyüme hormonu	Pituiter adenom, böbrek, akciğer
hCG	Embriyonal, koriokarsinoma, testiküler (nonseminomolar)
Human Plasental Laktojen	Trofoblastik, gonadlar, akciğer, meme
Nörofizinler	Akciğer (küçük hücre)
Paratiroid hormon	Karaciğer, böbrek, meme, akciğer
Prolaktin	Pituiter adenom, böbrek, akciğer
Vazoaktif Intestinal Peptid	Pankreas, bronkojenik, nöroblastoma, feokromostoma

Tablo 3. Tümör Belirteçleri Olarak Onkofetal Antijenler (18)

İSİM	KANSER TİPİ
AFP	Hepatosel,germ hücre (nonseminoma)
β-onkofetal antijen	Kolon
Karsinofetal ferritin	Karaciğer
CEA	Kolorektal, gastrointestinal, pankreas, akciğer, meme
Pankreatik onkofetal	Pankreas
Skvamöz hücre antijeni (SCC)	Serviks, akciğer, deri, baş ve boyun (skvamöz)
Doku polipeptid antijeni (TPA)	Meme, kolorektal, over, mesane

Tablo 4. Kan Grup Antijenle İlişkili Kanser Belirteçleri (18)

İSİM	KANSER TİPİ
CA 19-9	Pankreas, gastrointestinal, hepatik
CA 19-5	Gastrointestinal, pankreas, over
CA 50	Pankreas, gastrointestinal, kolon
CA 72-4	Over, meme, gastrointestinal, kolon
CA 242	Gastrointestinal, pankreas

Tablo 5. Mucin Tümör Belirteçleri (18)

İSİM	KANSER TİPİ
CA 125	Over, endometrium
Episialin	
CA 15-3	Meme, over
CA 549	Meme, over
CA 27,29	Meme
MCA	Meme, over
DU-PAN-2	Pankreas, over, akciğer, gastrointestinal

Tablo 6. Tümör Belirteçleri Olarak Proteinler (18).

İSİM	KANSER TİPİ
β2- mikroglobin	Multiple myeloma, B-cell lenfoma, KLL, Waldenström makroglobulinemi
C-peptid	İnsülinoma
Ferritin	Karaciğer, akciğer, meme, lösemi
İmmunglobulin	Multiple myeloma, lenfomalar
Melanoma ilgili antijen	Melanoma
Pankreas ilgili antijen	Pankreas, mide
Gebelik-spesifik protein-1	Trofoblastik, germ hücre
Protrombin prekürsör	Hepatosellüler
Tümör ilgili tripsin inhibitör	Akciğer, gastrointestinal, over

aktivitesine sahiptir ve karaciğer tümörlerinde enzim aktivitesinin tümör özelliğine bağlı olarak göreceli artış gösterdiği gözlenmektedir (59).

Ikemato ve arkadaşları karaciğer kanseri ve safra kesesi kanserinde serum ALT, AST ve arginaz düzeyini incelemişlerdir. Karaciğer karsinomlu hastalarda AST ve ALT'nin dolaşımdaki arginaz düzeyi ile ilişkili olduğunu fakat safra kesesi karsinomunda ilişkili olmadığını gözlemişlerdir. Bu farklılık için neden açık olmamakla beraber arginaz molekül ağırlığı (Mr 35000), ALT (Mr 114000) ve AST (Mr 94000)'e göre daha küçük olduğundan karaciğer hücrelerinden dışarı sızma eğilimi gösterdiği sonucuna varmışlardır (44).

Poliplerde (adenom) arginaz aktivitesinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Konarska ve arkadaşları kolorektal karsinomlarda arginaz aktivitesini normal mukozadan en az 10 kat yüksek ve adenomlarda görülen hafif dereceli displazide en az 3 kat yüksek olduğunu bulmuşlardır. Normal mukozayla karşılaştırıldığında hafif, orta ve ağır displazide ortalama arginaz düzeyinin sırasıyla 2, 15 ve 20 kat yüksek olduğunu gözlemişlerdir. İncelenen lezyonlara yakın mukoza morfolojik olarak normal olsa da arginaz aktivitesi normal mukozaya göre önemli oranda yüksek olup bu yükseklik tümörde bulunan displazinin derecesi ile ilgili bulunmuştur. Konarska ve arkadaşları arginazı ülseratif kolitin akut, kronik ve remisyon evrelerinde normal mukozaya göre sırasıyla 6, 4 ve 2 kat yüksek olduğunu bulmuşlardır. Kolorektal karsinomlarında ornitin dekarboksilaz (ODC) ve arginazın her ikisinin de çok yüksek aktiviteleri elde edilmiştir. Buradan uzun süreli ülseratif kolitte yüksek kanser insidansının, intestinal mukozadaki anormal proliferatif duruma yol açan yüksek derecede aktif poliamin senteziyle ilgili olabileceği sonucuna varılmıştır (12).

Leu ve arkadaşları kolorektal kanserli hastalarda serum arginaz düzeyinin CEA ile ilgisini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda kolorektal kanserli dokuların normal mukozal dokulara göre 2 kat fazla arginaza sahip olduğu görülmüştür. Bu hastalardaki serum arginaz düzeyleri kontrol bireylere göre önemli oranda yüksek bulunmuştur. Serum arginazındaki bu artışın CEA seviyelerinden bağımsız olduğu, buna ek olarak arginaz ve CEA'nın hastalığın ilerlemiş evresinde yüksek olduğu görülmüştür. Her ne kadar serum arginaz seviyelerinin CEA seviyelerinden bağımsız ise de serum arginaz seviyelerinin preoperatif değerlendirme için ve postoperatif takipte değerli olabileceği sonucuna varılmıştır (8).

Vafa ve arkadaşları prostat sıvısında arginaz aktivitesini ölçülebilir düzeyde bulamamışlardır. Daha önceki çalışmalarında arginazı tümörün histolojik diferansiyasyonu ile ilişkili olduğunu ve az diferansiyasyonlu karsinom dokularının bu enzimleri düşük seviyede içerdiklerini saptamışlardır. Bu çalışmacılar malign prostat dokusunda yüksek arginaz seviyesini bulmuşlar ve bunu poliaminlerin sentez hızında bir artışa bağlamışlardır (60).

Kanserli hastalarda eritrosit arginaz aktivitesi ile ilgili Biraben ve Delman'ın (1957) yaptıkları çalışmada kanserli hastalarda eritrosit arginaz aktivitesinin kontrollerden farklı olmadığını bulmuşlardır (5).

Arginaz ve Diğer Klinik Durumlar

Arginaz aktivitesinin çeşitli klinik durumlarla ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. King eritrosit arginaz aktivitesinin pernisiyöz anemide yükseldiği ve besinsel megaloblastik anemilerde başarılı bir tedaviyi takiben normal seviyelere döndüğünü gözlemiştir. Benzer sonuçlar talasemi major'de de elde edilmiştir. Hemolitik anemilerde, demir eksikliğinde, lösemi, infeksiyon ve hemoglobinopatilerde ise aktivitenin normal sınırlar içinde olduğu saptanmıştır (5). Hepatik hastalıklarda ise serum arginaz seviyesi yüksek bulunmuştur (8,10,25,43).

Hepatit ve sirozlu bir çok hastada serum arginazı yüksek bulunmuş fakat obstruktif sarılıkta, hepatomada ve karaciğerin yağlı infiltrasyonunda normal sınırlar içinde kaldığı gözlenmiştir. Miyokard enfarktüsü, pnömoni, romatizmal ateş ve metastatik kanseri içeren değişik hastalık durumlarında serum arginaz seviyeleri normal bulunmuştur (5).

Ikemoto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serum arginaz düzeyinin cerrahi operasyon esnasında veya karaciğer yaralanmasından sonra belirgin ve geçici olarak arttığı bulunmuştur. Arginazın yaralanmış hepatositlerden seruma salınmasını takiben ALT, AST ve LDH enzimlerinin düzeyinin de serumda arttığı gözlenmiştir.

Hepatoma ve viral veya alkolik hepatit gibi hastalıklarda dolaşımdaki arginaz düzeyi artmaktadır. Hepatosellüler hasara neden olan CCl₄ gibi ajanlar kanda karaciğer tip arginaz izoenzim düzeyinin artmasına yol açmaktadır. Buna göre arginazın doku duyarlılığının hepatik hasarda diğer belirteçlerin üstünde olabileceği sonucuna varılmıştır (40).

Viral hepatit veya hepatik nekrozun neden olduğu hepatoselüller hasar veya miyokard enfarktüsünde dolaşıma arginaz salındığı öne sürülmüştür (6). Porembaska ve Kedra miyokard enfarktüslü hastalarda yaptıkları çalışma sonucunda serum arginaz aktivitesinin yükseldiğini gözlemişlerdir. Bu araştırmacılar nekrotik dokudan seruma arginaz salındığı sonucuna varmışlardır (11).

Wu ve arkadaşları peptik ülserli hastalarda serum arginaz düzeyini ölçerek hastalarda serum arginaz düzeyinin artmadığını gözlemişler ve peptik ülserde nekrotik dokudan seruma arginaz salınımının olanaksız olduğu görüşüne varmışlardır (58).

Vijayaraghavan ve arkadaşları organofosfor bileşiklerinin karaciğer ve plazma arginaz seviyesine etkilerini araştırmışlardır. Organofosfor bileşiklerinden metil parathion (MP) ve hirosanın kobaylara verilmesinden sonra 5. güne kadar karaciğer arginaz düzeyinin plazma arginaz düzeyindeki artışla ters orantılı olarak azaldığı, bir diğer organofosfor olan bayleton verildikten sonra 1. günde karaciğer arginazında belirgin artış, takiben 3-7. günlerde azalma olduğu gözlenmiştir. MP verildikten sonra 1. ve 3. günlerde ornitin içeriği azalmıştır. Bu üç organofosfor bileşiğinin poliamin profili üzerine etkisi olduğu tüm durumlarda putresinde de bir artış olduğu görülmüştür. MP verildikten sonra kobaylarda 1-7. günlerde görülen spermidindeki azalma sperminde de görülmüştür. Hinosanın spermin içeriği üzerine bir etki göstermediği gözlenmiştir (61).

Hiperargininemi

Hiperargininemi arginaz enziminin eksikliği ile karakterize bir hastalık olup kalıtsal üre döngüsü hastalıklarından en ender görülendir (7,62,63,64).

Arginaz eksikliği doğuştan veya karaciğer hasarına ikincil olabilir. Hiperargininemili hastalar nonspesifik semptomlara sahiptir. Klinik olarak progresif mental bozukluk, büyüme geriliği, epileptik nöbetler ve üst ekstremiteyi daha çok etkileyen spasite görülür. Bu hastalarda diğer üre döngüsü hastalıklarında görülen şiddetli hiperamonyemi yoktur (20,63,64,65).

Diğer üre döngüsü hastalıklarıyla arginaz eksikliği karşılaştırıldığında, arginaz eksikliğinde daha hafif bir klinik tablo ve daha uzun yaşam süresi bu hastalarda ürogenezin bir kısmının böbrek izoenzimi aktivitesi ile sürdüğünü göstermektedir.

Colombo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre kalıtsal arginaz eksikliğinde teşhis için eritrosit arginaz aktivitesi, Ikemato ve arkadaşlarına göre ise plazma arginaz ölçümü önerilmektedir (7,44).

Kobaylar üzerinde yapılan bir çalışmada arginaz eksikliği olan kobaylarda tedavide arginaz yüklü eritrositlerin transfüzyonu başarılı olmuş ve plazma arginaz düzeyleri rölatif olarak artmıştır (20).

Hiperargininemili hastaların tedavisinde düşük proteinli diyet ve sodyum benzoat eklenmesiyle klinik semptomlarda hafifleme, kan arginin ve amonyum düzeylerinde azalma görülmektedir (62,65).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Gereç

Kan Örneklerinin Sağlanması

Bu çalışmada kullanılan kan örnekleri Gaziantep Cemil Alevli İlkokulu öğrencileri (17 K, 24 E), Gaziantep Lisesi öğrencileri (29 K, 23 E), Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri (3 K, 7 E) ve Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvurup klinik ve laboratuvar olarak sağlıklı bulunan (27 K 31 E) kişilerden sağlanmıştır. Kanser hasta grubu Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin genel cerrahi, göğüs cerrahisi, beyin cerrahisi, kadın hastalıkları, göğüs hastalıkları ve dahiliye servislerinde yatan kanser tanısı konulmuş (23 K, 36 E) hastalardan oluşturulmuştur.

Kan Örneklerinin Hazırlanması

Bireylerden alınan venöz kanların bir bölümü (2 mL) heparinli tüpe, diğer bölümü (8 mL) ise antikoagülsüz tüpe aktarılmıştır. Heparinsiz tüpe alınan kanın 2000 rpm'de 5 dakika santrifügasyonu ile elde edilen serum, kullanılmıştır. Heparinize kan ise tam kan parametreleri ölçüldükten sonra hemolizat oluşturmak üzere hemen işleme konulmuştur.

Hemolizat Hazırlanması ve Saklanması

Heparinize tüpe alınan kan, ağzı parafilm ile kapatılarak altüst edilip pıhtılaşması engellenmiştir. Tüpteki kanın başlangıç hacmi cama yazar kalem ile işaretlendikten sonra 2000 rpm'de 3 dakika santrifüj edilmiştir. Tüp santrifüjden itinalı bir şekilde alınarak üstteki plazma otomatik pipetle alınıp yerine orijinal hacme kadar serum fizyolojik (% 0.9 NaCl) ilave edilerek tekrar santrifüj edilmiştir. Bu işlem 3 kez tekrar edildikten sonra son yıkamayı takiben eritrositler soğuk 2.5 mM MnCl₂ çözeltisi ile başlangıç hacmine kadar tamamlanarak hemoliz edilmiştir. Hemolizin tam olması için buzdolabının buzlüğünde 10 dakika bekletilen hemolizat ya hemen kullanılmış ya da ileride kullanılmak üzere - 20 °C'de saklanmıştır. Enzim - 20 °C'de 6 ay aktivitesi değişmeden saklanabilmektedir.

Kullanılan Aletler

Isıtıcıli Manyetik Karıştırıcı	IKA- RH
Santrifüj	Hemle Z-320
Otomatik Pipetler	Socorex
Vorteks Karıştırıcı	IKA - VF 2
Hassas Terazı	Sartorius
Su Banyosu	Nüve BM 402
Visible Spektrofotometre	Spectronic 20 D
Derin Dondurucu (- 20 °C)	Arçelik
pH metre	Hanna
Biyokimya Otoanalizörü	Beckman Synchron CX5
Tam Kan Analizörü	Sysmex NE 1500

Kullanılan Kimyasal Maddeler

- * L-arginin monohydrochlorid ($C_6H_{15}ClN_4O_2$)
MA : 210.66 g/mol (Merck)
- * Urea (H_2NCONH_2) MA : 60.06 g/mol (Merck)
- * Diasetil monoxim ($C_4H_7NO_2$) MA : 101.11 g/mol (Merck)
- * Thiosemicarbazide (CH_5N_3S) MA: 91.14 g/mol (Merck)
- * Borik asit (Botofarma)
- * Demir (III) klörür ($FeCl_3$) MA : 162.21 g/mol (Merck)
- * Sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) MA: 84.01 g/mol (Merck)
- * Sodyum karbonat (Na_2CO_3) MA : 105.99 g/mol (Merck)
- * Mangan Klörür ($MnCl_2$) MA: 161.87 g/mol (Merck)
- * Ortofosforik asit ($H_3 PO_4$) (% 85) MA: 98 g/mol (Atabay Kimya Sanayii)
- * Sülfürik asit (H_2SO_4) (%95-98) MA : 98.08 g/mol (Merck)
- * Beckman Synchron CX 5 otoanalizör orijinal kitleri
- * Sysmex NE 1500 tam kan sayıcı orijinal kitleri

Yöntemler

Eritrosit Arginaz Aktivitesi Ölçülmesi

Çeşitli dokulardaki (karaciğer, böbrek, eritrosit vb.) arginaz aktivitesinin ölçümü için bir çok metod geliştirilmiştir. Bu metodlarda ilke arginin konsantrasyonunda azalma, ornitin veya üre konsantrasyonundaki artma, üreden üreaz etkisi ile oluşan amonyum veya karbondioksit ölçülmesi

esasına dayanır (5,41,42,43). En yaygın ölçüm üre düzeyinin spektrofotometrik olarak ölçümüdür (43).

Bu çalışmada eritrosit arginaz enzim aktivitesi Thiosemicarbazide - Diasetilmonoxim-Urea (TDMU) yöntemi ile ölçülmüştür. Bu yöntem arginaz etkisi ile 37 °C'de inkübasyonun ardından oluşan üre düzeyinin kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (36, 41).

Yöntemde Kullanılan Ayıraçlar

1) Renk Ayraç : Diasetilmonoxim-thiosemicarbazide (DAM-TSC)

Bu karışım 0.0036 M tiyosemicarbazide ve 0.0617 M diasetilmonoxim içermektedir. 6.23 g diasetilmonoxim (DAM) ve 0.328 g thiosemicarbazide (TSC) bir miktar distile suda çözüldükten sonra distile su ile 1 litreye tamamlanır. Koyu renkli cam şişede ve oda ısısında saklanır.

2) Asit Karışımı

a) 0.12 M FeCl₃ - % 56.7 H₃PO₄

1.94 g FeCl₃ bir miktar distile suda çözüldükten sonra üzerine 66.7 ml %85'lik H₃ PO₄ ilave edilir ve daha sonra distile su ile 100 ml.'ye tamamlanır. Bu ayıraç oda ısısında koyu renkli cam şişede saklanır.

b) Yukarıdaki çözülden 1 mL alınır ve 999 mL %20'lik (Hacim/ Hacim) H_2SO_4 üzerine eklenir. Deney aşamasında asit karışımı olarak bu çözelti kullanılır. Koyu renkli cam şişede ve oda ısısında saklanır.

3) 2.5 mM $MnCl_2$ Çözeltisi :

0.2 g $MnCl_2$ bir miktar distile suda çözüldükten sonra distile su ile 500 mL'ye tamamlanır ve renksiz cam şişede buzdolabında saklanır.

4) 40 mM L-arginin :

0.84 g L-arginin 85-90 mL distile suda çözüldükten sonra pH'sı 9.7'ye ayarlanarak distile su ile 100 mL'ye tamamlanır. Son olarak pH kontrolü yapılır, renksiz cam şişede ve buzdolabında saklanır.

5) 100 mM Karbonat Tamponu ($Na_2CO_3/NaHCO_3$)

a) Sodyum Bikarbonat ($NaHCO_3$): 0.1 M 1 litre hazırlamak için 8.4 g tartılıp az miktar distile suda çözüldükten sonra distile su ile 1 litreye tamamlanır.

b) Sodyum Karbonat (Na_2CO_3) : 0.1 M 1 litre hazırlamak için 10.6 g tartılıp distile su ile 1 litreye tamamlanır.

Bu iki çözülden yararlanarak karbonat tamponu hazırlanır. Bunun için 100 mL sodyum bikarbonat üzerine sodyum karbonat ilavesiyle tampon

pH'sı 9.7'ye ayarlanır. Tampon çözeltisi renksiz cam şişede buzdolabında saklanır.

6) Üre Standardı (0.1 mM/L)

3 mg üre 100 mL 0.016 M benzoik asitte çözülür ve stok standart çözeltisi olarak kullanılır. Deney aşamasında bu stok çözeltiden 1/5 oranında sulandırma yapılarak 0.1 mM/L (0.6 mg/dL) üre standardı hazırlanır ve taze olarak kullanılır. Stok standart çözelti renksiz cam şişede ve buzdolabında saklanır.

Deneyin Yapılışı

İki deney düzeneği kuruldu. Birinci düzenekte numaralandırılmış sıfır zaman tüpleri, kör, standart, ikinci düzenekte numaralandırılmış inkübasyon tüpleri konuldu. Her iki düzenekte bütün çalışmalar çift olup ağızları kapatılabilir (vidalı) cinsten tüpler kullanıldı.

1) Daha önce hazırlanmış ve - 20 °C'de saklanan hemolizatlar oda sıcaklığına getirildikten sonra 2.5 mM MnCl₂ ile 1/100 oranında sulandırıldı.

2) Sıfır zaman ve inkübasyon tüplerine oda ısısına gelmiş substrat olarak L-arginin ve karbonat tamponundan 0.4'er mL, standart tüpüne 1 mL (0.2 mL 3 mg/dL üre + 0.8 mL distile su) ve kör tüpüne de 1 mL distile su eklendi.

3) 2.5 mM MnCl₂ ile sulandırılmış hemolizatlar 55 °C'de 5 dakika preinkübe edildi.

4) Preinkübasyondan alınan enzim kaynağı ve inkübasyon tüpleri, 37 °C'de 3 dakika bekletilip aynı sıcaklığa getirildi.

5) 37 °C'ye gelmiş enzim kaynağından deney tüplerine 0.2 mL ilave edildi ve karıştırıldıktan sonra inkübasyon için 8 dakika 37 °C'de tutuldu.

Bu inkübasyon ortamındaki final konsantrasyon arginin için 16 mM/L ve karbonat tamponu için 40 mM/L dir (pH: 9.7)

6) 37 °C'ye bırakılmayan sıfır zaman tüplerine 0.2 mL enzim kaynağı ilave edildi ve reaksiyonu durdurmak için üzerine hemen 3 mL asit karışımı eklendi. Kör ve standart tüplerine de 3'er mL asit karışımı eklendi.

7) Inkübasyon süresi (8 dakika) tamamlanan inkübasyon tüpleri buradan alınıp hemen 3'er mL asit karışımı eklendi.

Asit karışımı reaksiyonu durdurmak ve bir sonraki basamakta üre saptama reaksiyonunu başlatmak amacıyla kullanıldı.

8) Her iki düzenekteki tüplere 2'şer mL renk ayırıcı ilave edildi ve tüplerin kapakları kapatıldıktan sonra vortekste iyice karıştırıldı.

9) Ağzı kapanan tüplerin hepsi kaynar su banyosunda 10 dakika tutularak reaksiyonun tamamlanması sağlandı.

10) 10 dakika sonunda tüpler kaynar su banyosundan alınarak daha önce hazırlanan buzlu su banyosuna daldırıldı. Burada 5 dakika bekletildi.

11) Bu süre sonunda 520 nm'de bütün tüplerin absorbansları kör tüpüne karşı okundu.

12) Her inkübasyon tüpü absorbansından kendi sıfır zaman absorbansı çıkartılarak net absorbans elde edildi.

Deney düzeneği için dört ağzı kapanabilir deney tüpü alınır ve aşağıdaki tabloda verilen sırayla ayıraçlar eklenir. Sonuçların daha sağlıklı olabilmesi için her tüp için çift çalışma yapılır.

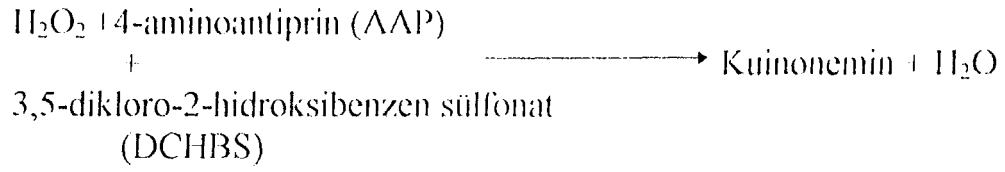
KÖR STANDART 0 ZAMAN İNKÜBASYON				
Distile su	1.0 mL	-	-	-
Standart (0.1 mM/L)	-	1.0 mL	-	-
L-Arginin (40 mM)	-	-	0.4 mL	0.4 mL
Karbonat Tamponu (100 mM)	-	-	0.4 mL	0.4 mL
Hemolizat	-	-		0.2 mL
İnkübasyon tüpleri 37 °C'de 8 dakika inkübe edildi.				
İnkübasyon sonunda				
Hemolizat	-	-	0.2 mL	-
Asit Karışımı	3.0 mL	3.0 mL	3.0 mL	3.0 mL
Renk Ayıracı	2.0 mL	2.0 mL	2.0 mL	2.0 mL

eklendi. Tüplerin ağzı kapatılıp iyice karıştırıldı.

10 dakika kaynar su banyosunda tutuldu.

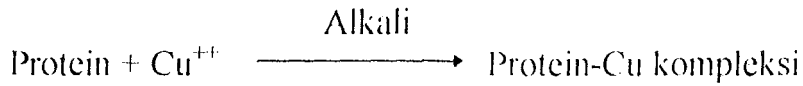
5 dakika buzlu su banyosunda bekletildi.

520 nm'de tüplerin absorbanansı kör tüpüne karşı okundu.



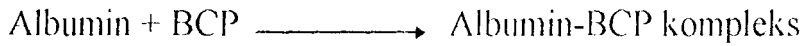
520 nm'de ölçülür.

4) Total Protein : Biüret metodu ile son nokta olarak ölçülür.



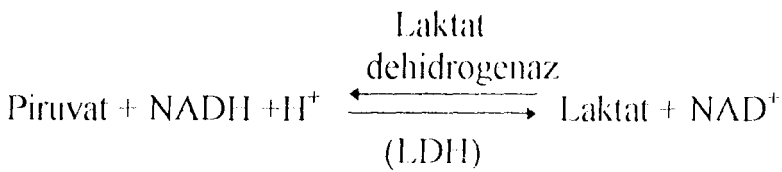
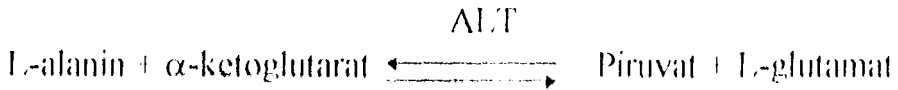
560 nm'de ölçülür.

5) Albumin : Brom kresol moru (BCP) metodu ile son nokta olarak ölçülür.



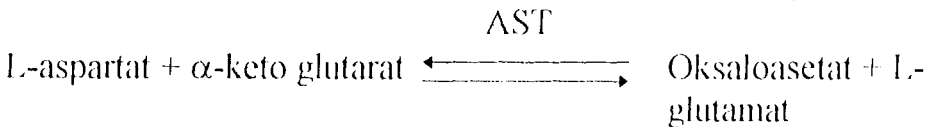
600 nm'de ölçülür

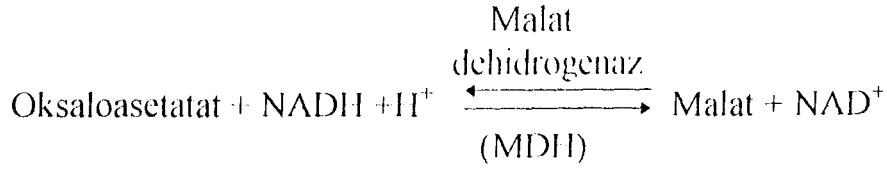
6) Alanin Amino transferaz (ALT) : Kinetik olarak ölçülür.



340 nm'de ölçülür.

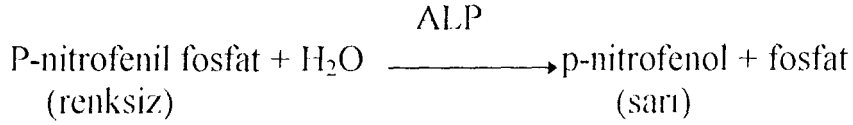
7) Aspartat Aminotransferaz (AST) : Kinetik olarak ölçülür.





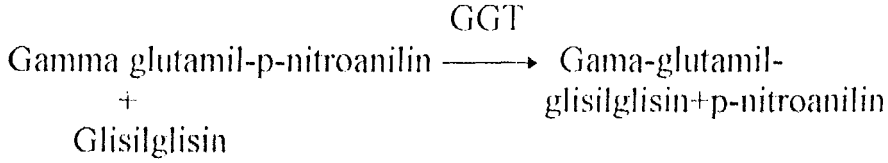
340 nm'de ölçülür.

8) Alkalen Fosfataz (ALP) : Enzimatik olarak ölçülür.



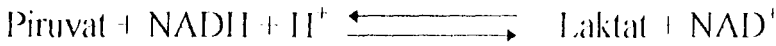
410 nm'de ölçülür.

9) Gama Glutamil Transferaz (GGT) : Szas metodu ile enzimatik olarak ölçülür.



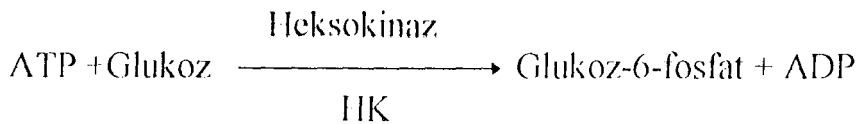
410 nm'de ölçülür.

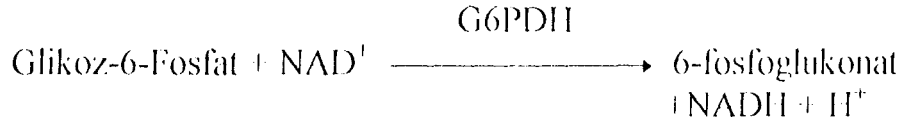
10) Laktat Dehidrogenaz (LDH) : Kinetik olarak ölçülür.



340 nm'de ölçülür.

11) Kreatin kinaz (CK) : Kinetik olarak ölçülür.





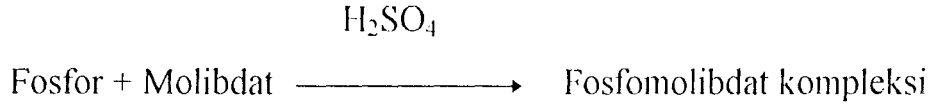
340 nm'de ölçülür.

12) Kalsiyum : Arsenozo III metodu ile son nokta olarak ölçülür.



650 nm'de ölçülür.

13) Fosfor : Son nokta olarak ölçülür.



340 nm'de ölçülür.

14) Sodyum ve Potasyum (Na,K): İyon selektif elektrot (ISE) ile ölçülür (66).

Tam kan parametrelerinin ölçülmesi

Tam kan parametreleri Sysmex NE 1500 tam kan otomatik sayıcı da ölçüldü (67).

BULGULAR

1. Kontrol Grubunda Elde Edilen Bulgular

Kontrol grubunda elde edilen eritrosit arginaz aktivite düzeylerinin yaşa bağımlı olarak değişimi Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. Çalışma Kontrol Grupları Yaş Ortalamaları ve Eritrosit Arginaz Düzeyleri

KONTROL GRUBU	YAŞ ORTALAMALARI	ERİTROSİT ARGİNAZ AKTİVİTE DÜZEYİ Ü/g-Hb
1. Grup (10-11 y)	10.3±0.4 (n:41)	K 43.9±11.8 (n:17)
		E 43.6±10.3 (n:24)
		T 43.7±10.8 (n:41)
2. Grup (16 - 17 y)	16.0±0.1 (n:52)	K 42.2± 8.8 (n:29)
		E 40.5±8.1 (n:23)
		T 41.4±8.4 (n:52)
3. Grup (20 - 38 y)	27.5±5.9 (n:45)	K 43.6±11.2 (n:19)
		E 47.4±10.3 (n:26)
		T 45.8±10.7 (n:45)
4. Grup (40 - 68 y)	48.8±9.2 (n:23)	K 59.1±11.5 (n:11)
		E 58.6±15.3 (n:12)
		T 58.9±13.3 (n:23)
TOPLAM (10 - 68 y)		K 45.3±11.8 (n:76)
		E 46.0±11.9 (n:85)
		T 45.7±11.8 (n:161)

Tablo 7’de görüldüğü gibi 1. grup yaş ortalaması 10.3 ± 0.48 ’ dir ve 2., 3. ve 4. grup yaş ortalamaları sırasıyla 16.0 ± 0.1 , 27.5 ± 5.9 ve 48.8 ± 9.2 dir.

Elde edilen eritrosit arginaz aktivite (Ü/g-Hb) düzeylerine baktığımızda 1. grupta 43.7 ± 10.8 , 2. grupta 41.4 ± 8.4 , 3. grupta 45.8 ± 10.7 ve 4. grupta 58.9 ± 13.3 olduğu görülmektedir. Grup içi enzim aktivite düzeylerinin grupların tümünde cinsiyetten etkilenmediği gözlenmiştir. Arginaz aktivite düzeyi bakımından 1. - 4., 2 - 4, 3 - 4 ve 2 - 3. gruplar arasında oldukça anlamlı artış ($p < 0.001$, $p < 0.05$) gözlenmiştir.

Tablo 8’de kontrol gruplarının hemoglobin (Hb), eritrosit (RBC) lökosit (WBC) ve trombosit (PLT) değerleri görülmektedir.

Tablo 8. Kontrol Gruplarında Hb, RBC, WBC, PLT değerleri

ANALİZ	1. GRUP (10-11 y)	2. GRUP (16-17 y)	3. GRUP (20-38 y)	4. GRUP (40-68 y)	
Hb (g/dL)	K	12.5 ± 0.6 (n:17)	13.9 ± 1.3 (n:29)	13.2 ± 1.1 (n:19)	11.8 ± 1.1 (n:11)
	E	12.7 ± 0.5 (n:24)	15.0 ± 1.0 (n:23)	14.9 ± 1.1 (n:26)	13.2 ± 1.8 (n:12)
	T	12.6 ± 0.6 (n:41)	14.4 ± 1.3 (n:52)	14.2 ± 1.4 (n:45)	12.5 ± 1.6 (n:23)
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	K	4.0 ± 0.1 (n:17)	4.0 ± 0.2 (n:29)	4.2 ± 0.3 (n:17)	4.5 ± 0.4 (n:5)
	E	4.1 ± 0.2 (n:24)	4.4 ± 0.3 (n:23)	4.7 ± 0.3 (n:21)	5.1 ± 0.0 (n:2)
	T	4.0 ± 0.2 (n:41)	4.2 ± 0.3 (n:52)	4.5 ± 0.4 (n:38)	4.6 ± 0.4 (n:7)
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	K	8.1 ± 2.0 (n:17)	7.1 ± 1.5 (n:29)	7.4 ± 1.8 (n:17)	7.3 ± 2.0 (n:5)
	E	8.5 ± 2.3 (n:24)	6.8 ± 1.5 (n:23)	8.1 ± 1.5 (n:21)	8.5 ± 1.6 (n:2)
	T	8.3 ± 2.1 (n:41)	6.9 ± 1.5 (n:52)	7.8 ± 1.7 (n:38)	7.2 ± 2.2 (n:7)
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	K	180.6 ± 47.8 (n:17)	244.9 ± 71.5 (n:29)	259.0 ± 79.7 (n:17)	256.8 ± 43.1 (n:5)
	E	177.2 ± 59.5 (n:24)	238.3 ± 106.2 (n:23)	240.9 ± 73.4 (n:21)	254.5 ± 37.4 (n:2)
	T	178.6 ± 54.3 (n:41)	242.0 ± 87.7 (n:52)	256.2 ± 63.8 (n:38)	256.1 ± 38.4 (n:7)

Tablo 8’de görüldüğü gibi kontrol gruplarının hemogloblin (g/dL) düzeyleri sırasıyla 12.6 ± 0.6 , 14.4 ± 1.3 , 14.2 ± 1.4 ve 12.5 ± 1.6 dir.

2., 3. ve 4. grupta hemogloblin düzeylerinin erkeklerde kadınlara göre anlamlı bir artış ($p < 0.001$, $p < 0.05$) gösterdiği saptanmıştır. Gruplar arasında 1. - 3., 2. - 4. ve 3. - 4. gruplar arasında fark oldukça anlamlı ($p < 0.001$) bulunmuştur.

Kontrol gruplarının RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$) değerleri incelendiğinde 1. grupta 4.0 ± 0.2 , 2., 3. ve 4. gruplarda sırasıyla 4.2 ± 0.3 , 4.5 ± 0.4 ve 4.6 ± 0.4 ’dir. Tüm gruplarda RBC değerleri erkeklerde kadınlara göre anlamlı artış göstermiştir ($p < 0.05$), 1. grup ile 3. ve 4. grup, 2. grup ile 3. ve 4. grup arasında da anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p < 0.001$, $p < 0.01$).

Tablo 8’de WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$) değerleri sırasıyla 8.3 ± 2.1 , 6.9 ± 1.5 , 7.8 ± 1.7 ve 7.2 ± 2.2 ’dir. WBC değerleri cinsiyete bağlı olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

Gruplar arasında 1. - 2., 2. - 3. gruplar arasında anlamlı fark ($p < 0.05$) saptanırken diğer gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 8’e göre PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$) değerleri sırasıyla 178.6 ± 54.3 , 242.0 ± 87.7 , 256.2 ± 63.8 ve 256.1 ± 38.4 ’dir. PLT sayısı bakımından da grup içi kadın ve erkek değerlerinde bir farklılığın olmadığı görülmüştür. Yaşın

etkisi incelendiğinde sadece 1. - 2., 1. - 3. ve 1. - 4. gruplar arasında önemli farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$).

Tablo 9'da kontrol gruplarında serum üre (BUN), kreatinin, ürik asit, total protein ve albumin düzeyleri görülmektedir.

Tablo 9. Kontrol Gruplarında Serum BUN, Kreatinin, Ürik Asit, Total Protein ve Albumin Düzeyleri

ANALİZ	1. GRUP (10-11 y)	2. GRUP (16-17 y)	3. GRUP (20-38 y)	4. GRUP (40-68 y)	
BUN (mg/dL)	K	12.7±2.4 (n:17)	12.5±2.4 (n:29)	10.5±2.1 (n:19)	11.8±3.2 (n:9)
	E	12.5±2.0 (n:24)	13.8±2.7 (n:23)	12.5±2.8 (n:22)	14.0±4.0 (n:12)
	T	12.6±2.1 (n:41)	12.9±2.6 (n:52)	11.8±3.4 (n:41)	13.3±3.7 (n:21)
Kreatinin (mg/dL)	K	0.61±0.08 (n:17)	0.64±0.08 (n:29)	0.77±0.14 (n:19)	0.77±0.16 (n:9)
	E	0.62±0.11 (n:24)	0.75±0.10 (n:23)	0.98±0.17 (n:22)	0.84±0.12 (n:12)
	T	0.61±0.08 (n:41)	0.69±0.10 (n:52)	0.88±0.19 (n:41)	0.81±0.14 (n:21)
Ürik Asit (mg/dL)	K	3.24±0.76 (n:17)	4.08±0.80 (n:29)	2.92±0.62 (n:18)	4.12±0.56 (n:8)
	E	3.29±0.86 (n:24)	5.51±1.09 (n:23)	5.09±1.14 (n:21)	4.66±1.50 (n:9)
	T	3.27±0.81 (n:41)	4.73±1.17 (n:52)	4.09±1.43 (n:39)	4.41±1.16 (n:17)
Total Protein (g/dL)	K	8.05±0.71 (n:17)	7.94±0.37 (n:29)	7.15±0.63 (n:19)	7.08±0.46 (n:9)
	E	7.88±0.67 (n:24)	8.00±0.40 (n:23)	7.56±0.47 (n:22)	7.30±0.44 (n:12)
	T	7.95±0.68 (n:41)	7.95±0.38 (n:52)	7.37±0.58 (n:41)	7.21±0.45 (n:21)
Albumin (g/dL)	K	4.79±0.45 (n:17)	5.45±0.37 (n:29)	4.21±0.36 (n:19)	4.28±0.30 (n:9)
	E	4.65±0.46 (n:24)	5.31±0.30 (n:23)	4.47±0.50 (n:22)	4.73±0.33 (n:12)
	T	4.70±0.45 (n:41)	5.37±0.35 (n:52)	4.35±0.45 (n:41)	4.54±0.38 (n:21)

Tablo 9'a göre kontrol gruplarının serum BUN (mg/dL) değerleri sırasıyla 12.6 ± 2.1 , 12.9 ± 2.6 , 11.8 ± 3.4 , 13.3 ± 3.7 dur. Serum üre düzeylerinin yaş faktöründen etkilenmediği ancak 2. ve 3. grupta cinsiyetten etkilenip erkeklerde kadınlara göre anlamlı artış gösterdiği bulunmuştur ($p < 0.05$).

Serum kreatinin (mg/dL) düzeyleri sırasıyla 0.61 ± 0.98 , 0.69 ± 0.10 , 0.88 ± 0.19 , 0.81 ± 0.14 'dir. Kreatinin düzeylerinin fark 2. ve 3. gruplarda erkeklerde kadınlara göre anlamlı yüksek olduğu, 1. grup ile 2., 3., ve 4. gruplar arasında önemli farklılık olduğu görülmektedir ($p < 0.001$).

Serum ürik asit (mg/dL) düzeylerine baktığımızda 1. grupta 3.27 ± 0.81 , 2., 3. ve 4. gruplar sırasıyla 4.73 ± 1.17 , 4.09 ± 1.43 ve 4.41 ± 1.16 bulunmuştur. 3. grupta erkeklerde kadınlara göre anlamlı artış gözlenmiş ($p < 0.001$), diğer gruplarda 3. grupta görülen cinsiyet farkı gözlenmemiştir. Gruplar arasında 1. - 2. grup ve 1. - 3. gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0.001$, $p < 0.01$).

Serum total protein (g/dL) değerleri sırasıyla 7.95 ± 0.68 , 7.95 ± 0.38 , 7.37 ± 0.58 ve 7.21 ± 0.45 'dir. Serum albumin (g/dL) düzeyleri ise sırasıyla 4.70 ± 0.45 , 5.37 ± 0.35 , 4.35 ± 0.45 ve 4.54 ± 0.38 'dir. Erkeklerde kadınlara göre artış total protein için sadece 3. grupta gözlenirken, albumin için 3. ve

4. grupta gözlenmektedir. Gruplar arasında her iki parametre için yaşa bağlı olarak farklılıkların olduğu ortaya konmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 10. Kontrol Gruplarında Serum ALT, AST, ALP, GGT, LDH,CK Aktivite Düzeyleri

ANALİZ		1. GRUP (10-11 y)	2. GRUP (16-17 y)	3. GRUP (20-38 y)	4. GRUP (40-68 y)
ALT (İÜ/L)	K	21.5±5.2 (n:17)	16.8±3.9 (n:29)	19.6±11.1 (n:19)	19.1±6.7 (n:9)
	E	25.6±5.5 (n:24)	19.6±7.2 (n:23)	22.9±6.9 (n:22)	27.3±8.5 (n:10)
	T	23.9±5.7 (n:41)	17.7±6.1 (n:52)	21.4±9.1 (n:41)	23.4±8.6 (n:19)
AST (İÜ/L)	K	38.4±5.4 (n:17)	22.8±3.2 (n:29)	21.2±6.1 (n:19)	26.0±7.3 (n:9)
	E	40.5±5.6 (n:24)	27.2±6.1 (n:23)	22.9±3.3 (n:22)	27.5±8.3 (n:10)
	T	39.6±5.5 (n:41)	24.5±6.0 (n:52)	22.1±4.8 (n:41)	28.3±9.8 (n:19)
ALP (İÜ/L)	K	279.5±64.6 (n:17)	94.1±25.3 (n:29)	56.0±14.2 (n:19)	52.2±14.6 (n:9)
	E	271.9±66.7 (n:24)	218.1±70.0 (n:23)	77.7±35.8 (n:21)	83.0±20.0 (n:10)
	T	275.0±61.4 (n:41)	150.6±78.8 (n:52)	67.4±29.5 (n:40)	68.4±23.3 (n:19)
GGT (İÜ/L)	K	14.8±2.0 (n:17)	15.3±3.6 (n:29)	14.1±8.5 (n:19)	15.5±10.9 (n:7)
	E	15.4±2.9 (n:24)	17.0±3.4 (n:23)	16.2±7.5 (n:21)	32.2±18.1 (n:9)
	T	15.2±2.6 (n:41)	15.9±3.5 (n:52)	15.2±8.0 (n:40)	24.9±17.2 (n:16)
LDH (İÜ/L)	K	185.0±38.4 (n:17)	105.2±28.7 (n:29)	130.3±32.3 (n:18)	151.1±39.9 (n:8)
	E	202.5±32.6 (n:24)	131.0±27.7 (n:23)	130.3±22.8 (n:21)	140.3±32.5 (n:8)
	T	195.2±35.7 (n:41)	122.2±25.9 (n:52)	130.3±27.2 (n:39)	145.7±35.6 (n:16)
CK (İÜ/L)	K	100.4±32.5 (n:17)	84.1±26.5 (n:29)	62.0±27.9 (n:16)	62.3±33.5 (n:6)
	E	127.9±45.5 (n:24)	158.0±58.3 (n:22)	82.3±28.4 (n:21)	84.6±42.1 (n:8)
	T	116.5±42.4 (n:41)	116.6±56.3 (n:51)	73.5±29.6 (n:37)	75.0±38.9 (n:14)

Tablo 10' da serum ALT aktivite (İÜ/L) düzeyleri sırasıyla 23.9±5.7, 17.7±6.1, 21.4±9.1 ve 23.4±8.6 dır. Serum AST düzeyleri sırasıyla 39.6±5.5, 24.5±6.0, 22.1±4.8 ve 28.3±9.8'dir. Cinsiyet ALT'de 1. 2. ve 4. grupta etkilerken (p < 0.001) AST'de sadece 2. grupta anlamlı (p < 0.01) etki oluşturmuştur. Yaşın ALT için 1. - 2. grupta AST için 1. - 2., 1.- 3., 1. - 4. ve 2. - 4. gruplarda etkili olduğu sonucuna varılmıştır (p < 0.05).

Serum ALP aktivite (İÜ/L) düzeyleri sırasıyla 275.0±61.4, 150.6±78.8, 67.4±29.5 ve 68.4±23.3'dür. ALP düzeyi erkeklerde 2. grupta anlamlı yüksek bulunmuştur (p < 0.001). Gruplar arasında 1. - 2., 1. - 3., 1. - 4. ve 2. - 4., 3. - 4. gruplar arasında elde edilen düzeyler arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir (p < 0.001, p < 0.01).

Serum GGT aktivite (İÜ/L) düzeyleri sırasıyla 15.2±2.6, 15.9±3.5, 15.2±8.0, ve 24.9±17.2'dir. 2. ve 4. gruplarda erkeklerde kadınlara göre anlamlı artış olduğu gözlenmiştir (p < 0.05). Gruplar arasında 1. - 4, 2. - 4. ve 3. - 4. gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p < 0.001, p < 0.01).

Serum LDH aktivite (İÜ/L) düzeyleri sırasıyla 195.2±35.7, 122.2±25.9, 130.3±27.2 ve 145.7±35.6'dır. Aynı gruplarda serum CK aktivite (İÜ/L) düzeyleri sırasıyla 116.5±42.4, 116.6±56.3, 73.5±29.6 ve

75.0±38.9'dır. Erkeklerde kadınlara göre yükseklik LDH için 2. grupta anlamlı iken CK'de 1., 2., ve 3. gruplarda anlamlı bulunmuştur (p < 0.05). Yaşın etkisi LDH için 1. - 2., 1. - 3., 1. - 4., 2. - 4., 3. - 4. gruplarda anlamlı (p < 0.05) iken CK'de 1. - 3. ve 1. - 4., 2. - 4. gruplar arasında anlamlı fark elde edilmiştir (p < 0.01).

Kontrol grupları serum Ca, Pi, Na, ve K düzeyleri Tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 11. Kontrol Gruplarının Serum Ca, Pi, Na ve K Düzeyleri

ANALİZ	1. GRUP (10-11 y)	2. GRUP (16-17 y)	3. GRUP (20-38 y)	4. GRUP (40-68 y)	
Ca (mg/dL)	K	9.71±0.51 (n:17)	10.44±0.36 (n:29)	9.49±0.49 (n:17)	9.70±0.56 (n:6)
	E	9.38±0.41 (n:24)	10.24±0.36 (n:23)	9.87±0.45 (n:21)	9.76±0.35 (n:3)
	T	9.51±0.41 (n:41)	10.31±0.39 (n:52)	9.71±0.52 (n:38)	9.72±0.47 (n:9)
Pi (mg/dL)	K	3.40±0.45 (n:17)	3.23±0.60 (n:29)	2.89±0.36 (n:17)	3.16±0.40 (n:3)
	E	3.37±0.45 (n:24)	3.60±0.46 (n:23)	3.21±0.47 (n:20)	3.50±0.14 (n:2)
	T	3.38±0.45 (n:41)	3.41±0.56 (n:52)	3.06±0.45 (n:37)	3.30±0.34 (n:5)
Na (mM/L)	K	146.6±2.3 (n:17)	141.5±1.8 (n:29)	140.7±3.0 (n:17)	142.4±4.9 (n:5)
	E	146.1±2.6 (n:24)	142.4±1.6 (n:23)	142.4±1.8 (n:21)	141.2±2.3 (n:9)
	T	146.3±2.4 (n:41)	141.5±1.7 (n:52)	141.6±2.5 (n:38)	141.6±3.3 (n:14)
K (mM/L)	K	4.24±0.39 (n:17)	4.54±0.36 (n:29)	4.27±0.39 (n:17)	4.62±0.57 (n:5)
	E	4.34±0.43 (n:24)	4.52±0.37 (n:23)	4.21±0.25 (n:21)	4.50±0.45 (n:9)
	T	4.30±0.41 (n:41)	4.55±0.36 (n:52)	4.23±0.32 (n:38)	4.54±0.48 (n:14)

Tablo 11'de görüldüğü gibi serum kalsiyum (mg/dL) düzeyleri sırasıyla 9.51 ± 0.41 , 10.31 ± 0.39 , 9.71 ± 0.52 ve 9.72 ± 0.47 dir. Kadın erkek arasında 1., 2. ve 3. grupta anlamlı fark gözlenmiştir ($p < 0.05$, $p < 0.01$). Gruplar arasında Ca düzeyleri bakımından 1. - 2. ve 2. - 4. gruplar arasında önemli fark bulunmuştur.

Fosfor (mg/dL) düzeyleri sırasıyla 3.38 ± 0.45 , 3.41 ± 0.56 , 3.06 ± 0.45 ve 3.30 ± 0.34 'dür. Sodyum düzeyleri (mM/L) sırasıyla 146.3 ± 2.4 , 141.5 ± 1.7 , 141.6 ± 2.5 ve 141.6 ± 3.3 'dür. Kadın erkek arasında her iki parametre için 2. ve 3. grupta anlamlı fark gözlenmiştir ($p < 0.01$, $p < 0.05$). Fosfor için gruplar arasında anlamlı fark gözlenmezken sodyumda 1. - 2., 1. - 3., ve 1. - 4. grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0.001$).

Potasyum (mM/L) düzeyleri 1. grupta 4.30 ± 0.41 , 2., 3. ve 4. grupta sırasıyla 4.55 ± 0.36 , 4.23 ± 0.32 ve 4.54 ± 0.48 'dir. Gruplar arasında kadın erkek arası anlamlı fark bulunmamıştır. 2. - 3. ve 1. - 2., 3. - 4. gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.001$, $p < 0.01$).

2. Kanserli Hasta Grubunda Elde Edilen Bulgular ve Kontrol

Grubu ile Karşılaştırılması.

Kanserli grubu oluşturan hastaların yaşları 40 - 80 yaş arasında olduğundan 1. kısımda 4. grup olarak isimlendirdiğimiz 40 - 68 yaş grubunu kontrol grubu olarak seçtik.

Tablo 12’de kontrol ve kanser grubu yaş ortalamalarını görmekteyiz.

Tablo 12. 4. Grup (40-68 y) Kontrol ve Kanserli Grup Yaş Ortalamaları

		KONTROL	KANSER
YAŞ ORTALAMASI	K	51.0±9.9 (n:11)	58.6±13.0 (n:23)
	E	46.8±8.5 (n:12)	60.2±10.3 (n:36)
	T	48.8±9.2 (n:23)	59.6±11.4 (n:59)

Çalıştığımız kanser türlerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. Kanser Türlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

KANSER TÜRÜ		KADIN	ERKEK
Mide	Ca.	4	3
	* Leomyoblastoma	(1)	(-)
	* Müsinöz adenokarsinoma	(-)	(2)
	* Diğer	(3)	(1)
Kolon	Ca. (Adeno karsinom)	1	1
Rectum	Ca.(Müsinöz adeno karsinom)	-	1
Koledok	Ca. (Adenokarsinom)	1	-
Safra Kesesi	Ca.	-	1
Pankreas	Ca.	1	2
	* Metastatik adeno Ca.	(-)	(1)
	* Diğerleri	(1)	(1)
Akeiğer Ca.		3	10
	* Az diferansiye adeno Ca.	(2)	(-)
	* Bronkoalveolar Ca.	(1)	(-)
	* Epidermoid Ca.	(-)	(4)
	* Skuamöz hücreli Ca.	(-)	(1)
	* Large cell Ca.	(-)	(1)
	* Diğerleri	(-)	(4)
Beyin Ca.		3	3
	* Malign glial tümör	(-)	(3)
	* Meningioma	(3)	(-)
Böbrek Ca.		3	2
	* Renal cell Ca.	(2)	(1)
	* Clear cell Ca.	(1)	(1)
	* Diğerleri	(-)	(-)
Mesane Ca.		2	6
	* Transizyonel cell Ca.	(2)	(4)
	* Diğerleri	(-)	(2)
Testis Ca.		-	1
Meme Ca.		2	-
	* Intraductal papillar Ca.	(2)	(-)
ServiksCa.	(Epidermoid Ca.)	1	-
Tiroid Ca.		1	-
Larynx	(Epidermoid Ca.)	-	2
Dudak	(Epidermoid Ca.)	-	1
Kulak	(Bazal cell Ca.)	-	1
Burun	(Bazal cell Ca.)	-	1
Malign	Mezotelyoma	1	-
Multipl	Myeloma	-	1
TOPLAM		23	36

Kontrol ve kanser gruplarında ölçülen eritrosit arginaz, Hb, RBC, WBC ve PLT değerleri Tablo 14'de görülmektedir.

Tablo 14. Kontrol Grubu ve Kanserli Hastalarda Eritrosit Arginaz Aktivitesi, Hb, RBC, WBC ve PLT Değerleri

ANALİZ		KONTROL (40-68 y)	KANSER (40-80 y)
Eritrosit Arginaz Aktivite (Ü/g-Hb)	K	59.1±11.5 (n:11)	49.2±11.0 (n:23)
	E	58.6±15.3 (n:12)	49.0±14.8 (n:36)
	T	58.9±13.3 (n:23)	49.5±13.1 (n:59)
Hb (g/dL)	K	11.8±1.1 (n:11)	12.0±2.1 (n:23)
	E	13.2±1.8 (n:12)	12.8±2.7 (n:36)
	T	12.5±1.6 (n:23)	12.5±2.5 (n:59)
RBC (x10 ⁹ /µL)	K	4.5±0.4 (n:5)	3.9±0.7 (n:23)
	E	5.1±0.0 (n:2)	3.9±1.0 (n:36)
	T	4.6±0.4 (n:7)	3.9±0.9 (n:59)
WBC (x10 ³ /µL)	K	7.3±2.0 (n:5)	7.3±1.8 (n:23)
	E	8.5±1.6 (n:2)	8.0±2.9 (n:36)
	T	7.2±2.2 (n:7)	7.7±2.5 (n:59)
PLT (x10 ³ /µL)	K	256.8±43.1 (n:5)	299.0±150.4 (n:23)
	E	254.5±37.4 (n:2)	260.0±105.1 (n:36)
	T	256.1±38.4 (n:7)	275.2±124.9 (n:59)

Tablo 14’de kontrol grubu eritrosit arginaz düzeyi (Ü/g-Hb) 58.9 ± 13.3 , kanserli grupta 49.5 ± 13.1 dir. Kanserli hasta grubunda elde edilen eritrosit arginaz aktivite düzeyi her iki cinsiyette de istatistiksel olarak kontrol grubu düzeyinden düşük bulunmuştur ($p < 0.05$, $p < 0.01$). Aynı gruplarda ölçülen Hb, WBC ve PLT değerleri incelendiğinde bu parametrelerin iki grupta anlamlı bir farklılık göstermediği ortaya konmuştur.

Kanser tanısı konmuş hastalarda sağlayabildiğimiz kadarıyla kemoterapi veya cerrahi tedavi öncesine ek olarak tedaviden sonra (3-17 gün) aldığımız örneklerde elde edilen eritrosit arginaz aktivite düzeyleri Tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 15. Kanserli Grup Kemoterapi veya Cerrahi Tedavi Öncesi ve Sonrası (3-17 gün) Eritrosit Arginaz Aktivite Düzeyleri

CİNSİYET	TANI	ERİTROSİT ARGİNAZ (Ü/g-Hb) KEMOTERAPİ VEYA CERRAHİ TEDAVİ	
		ÖNCESİ	SONRASI
KADIN	Mide Ca.	52.0	39.1
	Kolon Ca. (Adenokarsinom)	56.8	43.2
	Akciğer Ca. (Adeno Ca)	36.0	24.6
	Beyin Tümörü (Meningiom)	34.9	33.9
	Beyin Tümörü (Meningiom)	63.5	46.8
	Meme Ca. (Intraductal papiller Ca)	43.4	33.9
	Meme Ca. (Intraductal papiller Ca)	79.3	62.8
ERKEK	Mide Ca. (Müsinöz infiltratif Adenokarsinom)	33.7	26.0
	Rectum Ca.(Müsinöz Adenokarsinom)	48.1	33.3
	Pankreas Ca.	78.1	51.2
	Böbrek Ca.	54.1	44.0
	Mesane Ca. (Transizyonel cell Ca)	46.0	37.7
	Mesane Ca.	67.7	65.4
	Epidermoid Ca. (Dudak)	50.2	33.8
	Bazal cell Ca. (Kulak)	50.1	48.4

15 hasta ile yapılan bu ölçümlerin sonucunda eritrosit arginaz aktivite (Ü/g-Hb) düzeyinde kemoterapi ve cerrahi tedavi sonucunda (13-17 gün) bir düşme olduğunu gözlemledik.

Kontrol ve kanser gruplarında elde edilen serum üre (BUN), kreatinin, ürik asit, total protein ve albumin düzeyleri Tablo 16'da görülmektedir.

Tablo 16. Kontrol ve Kanser Gruplarında Serum BUN, Kreatinin Ürik Asit, Total Protein ve Albumin Düzeyleri.

ANALİZ		KONTROL (40-68 y)	KANSER (40-80 y)
BUN (mg/dL)	K	11.8±3.2 (n:9)	15.4±7.9 (n:23)
	E	14.0±4.0 (n:12)	18.5±7.0 (n:36)
	T	13.0±3.7 (n:21)	16.9±7.6 (n:59)
Kreatinin (mg/dL)	K	0.77±0.16 (n:9)	0.80±0.22 (n:22)
	E	0.84±0.12 (n:12)	0.97±0.29 (n:35)
	T	0.81±0.14 (n:21)	0.91±0.27 (n:57)
Ürik Asit (mg/dL)	K	4.12±0.56 (n:8)	4.36±1.56 (n:22)
	E	4.66±1.50 (n:9)	4.67±1.60 (n:36)
	T	4.41±1.16 (n:17)	4.55±1.57 (n:58)
Total Protein (g/dL)	K	7.08±0.46 (n:9)	6.82±0.79 (n:23)
	E	7.30±0.44 (n:12)	6.79±1.26 (n:36)
	T	7.21±0.45 (n:21)	6.80±1.09 (n:59)
Albumin (g/dL)	K	4.28±0.30 (n:9)	3.49±0.70 (n:23)
	E	4.73±0.33 (n:12)	3.59±0.73 (n:36)
	T	4.54±0.38 (n:21)	3.55±0.71 (n:59)

Tablo 16 incelendiğinde kontrol ve kanserli grupta elde edilen düzeylerde cinsiyete bağılı olarak bir farklılığın saptanamadığı görülmektedir.

Serum kreatinin ve ürik asit düzeylerinin kanserli hastalarda (0.91 ± 0.27 mg/dL ve 4.55 ± 1.57 mg/dL) kontrol grubu düzeylerinden (0.81 ± 0.14 mg/dL ve 4.41 ± 1.16 mg/dL) anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Serum üre (BUN), total protein ve albumin düzeyleri ise kanserli grupta (16.9 ± 7.6 mg/dL, 6.80 ± 1.09 g/dL, 3.55 ± 0.71 g/dL) kontrol grubu düzeylerinden (13.0 ± 3.7 mg/dL, 7.21 ± 0.45 g/dL, 4.54 ± 0.38 g/dL) istatistiksel açıdan da anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0.01$).

Kontrol ve kanserli hasta grubunda elde edilen serum enzim aktivite düzeyleri Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Kontrol ve Kanser Gruplarının Serum ALT, AST,
ALP, GGT, LDH, CK Aktivite Düzeyleri

ANALİZ		KONTROL (40-68 y)	KANSER (40-80 y)
ALT (İÜ/L)	K	19.1±6.7 (n:9)	32.4±26.8 (n:23)
	E	27.3±8.5 (n:10)	26.6±16.0 (n:36)
	T	23.4±8.6 (n:19)	28.9±20.9 (n:59)
AST (İÜ/L)	K	26.0±7.3 (n:9)	42.4±37.6 (n:23)
	E	27.5±8.3 (n:10)	32.1±14.6 (n:36)
	T	28.3±9.8 (n:19)	36.1±26.3 (n:59)
ALP (İÜ/L)	K	52.2±14.6 (n:9)	110.5±78.6 (n:22)
	E	83.0±20.0 (n:10)	88.8±27.2 (n:35)
	T	68.4±23.3 (n:19)	95.4±48.6 (n:57)
GGT (İÜ/L)	K	15.5±10.9 (n:7)	23.6±11.9 (n:19)
	E	32.2±18.1 (n:9)	30.5±22.0 (n:36)
	T	24.9±17.2 (n:16)	28.2±19.3 (n:55)
LDH (İÜ/L)	K	151.1±39.9 (n:8)	182.4±80.2 (n:22)
	E	140.3±32.5 (n:8)	156.7±49.6 (n:36)
	T	145.7±35.6 (n:16)	166.4±63.6 (n:58)
CK (İÜ/L)	K	62.3±33.5 (n:6)	59.3±40.5 (n:22)
	E	84.6±42.1 (n:8)	61.4±39.2 (n:31)
	T	75.0±38.9 (n:14)	60.5±39.4 (n:53)

Tablo 17 verileri incelendiğinde görülebileceği gibi grup içi enzim aktivite düzeylerinin cinsiyet faktöründen etkilenmediği, kadın ve erkeklerde elde edilen enzim aktivite düzeylerinde anlamlı bir farklılığın olmadığı anlaşılmaktadır. ALT, AST, GGT, LDH ve CK aktivite düzeyleri kanserli grupta, kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

ALP düzeyleri ise kanserli hastalarda toplam sayı göz önüne alınarak değerlendirildiğinde kontrol grup düzeylerinden anlamlı bir farklılık göstermektedir (95.4 ± 48.6 , 68.4 ± 23.3 İÜ/L), ($p < 0.01$). Aynı karşılaştırma erkek grubu serum ALP aktivite düzeyleri arasında yapıldığında anlamlı bir farklılık elde edilmezken, kadın grubunda elde edilen düzeylerde anlamlı bir farklılık aynı şekilde saptanmaktadır ($p < 0.01$).

Kontrol ve kanserli grupta ölçülen diğer parametrelerden serum kalsiyum, fosfor, sodyum ve potasyum düzeyleri Tablo 18'de görülmektedir.

Tablo 18. Kontrol ve Kanser Gruplarının Serum Ca, Pi, Na ve K Düzeyleri.

ANALİZ		KONTROL (40-68 y)	KANSER (40-80 y)
Ca (mg/dL)	K	9.70±0.56 (n:6)	9.24±0.61 (n:23)
	E	9.76±0.36 (n:3)	9.85±3.57 (n:35)
	T	9.72±0.47 (n:9)	9.61±2.80 (n:58)
Pi (mg/dL)	K	3.16±0.40 (n:3)	3.07±0.98 (n:23)
	E	3.50±0.14 (n:2)	3.08±0.69 (n:34)
	T	3.30±0.34 (n:5)	3.07±0.81 (n:57)
Na (mM/L)	K	142.4±4.9 (n:5)	140.7±6.6 (n:23)
	E	141.2±2.3 (n:9)	139.1±3.7 (n:36)
	T	141.6±3.3 (n:14)	139.3±3.4 (n:59)
K (mM/L)	K	4.62±0.57 (n:5)	4.35±0.68 (n:23)
	E	4.50±0.45 (n:9)	4.43±0.50 (n:36)
	T	4.54±0.48 (n:14)	4.40±0.57 (n:59)

Serum Ca, Pi, Na ve K'nin kontrol ve kanserli hastalardaki düzeyleri gözönüne alındığında; bu düzeyler üzerinde cinsiyetin anlamlı bir etki yapmadığı görülmektedir.

Serum fosfor (Pi) ve K düzeyleri kanserli hasta grubunda, kontrol grubu düzeylerinden anlamlı bir farklılık sergilemez iken serum Na düzeyi

kanserli hastalarda (139.3 ± 3.4 mM/L), kontrol grubu düzeyinden (141.6 ± 3.3 mM/L) anlamlı bir farklılık göstermektedir ($p < 0.01$).

Serum Ca düzeyleri bakımından iki grup arası fark kadın gruplarında anlamlı iken (kanser hastaları 9.24 ± 0.61 mg/dL, kontrol grup 9.70 ± 0.56 mg/dL.) ($p < 0.05$), toplam sayıda yapılan karşılaştırmada anlamlı bir farklılık elde edilememiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın planlanması aşamasında düşünölen; Gaziantep ve yöresinde yaşayan sağlıklı kişilerde daha önce ölçölmeyen bazı parametrelerin yanı sıra eritrosit arginaz aktivite düzeylerinin de ölçölməsi idi. Bu analizlerin geniş bir yaş yelpazesinde yapılması ise, yaş faktörünün de bu analizler üzerinde ne denli bir etki yapabileceğini saptamak amacını içermekteydi.

Ana kaynağı karaciğer olan arginaz (5,6,7) enzimindeki değışimlerin daha çok serum enzim düzeyini etkileyeceğı düşünöldüğünde, genel metabolizma ve organ işlevlerini etkileyen hastalıklar için serum arginaz aktivite ölçümünün daha iyi bir indikatör olacağı açıktır. Ancak bu konuda serum arginaz düzeyinin eritrosit enzim düzeyinden çok düşük oluşu (200 kez) bu enzimin serum düzeyini ölçmedeki güçlüğü ortaya koymaktadır. Biz de bu noktadan hareketle arginaz enzim aktivite düzeyi saptama yöntemimizle daha duyarlı ve özgün olarak sonuç alabileceğimizi düşündüğümüz eritrosit arginaz aktivite düzeyini ölçmeyi uygun bulduk.

Gaziantep yöresinde yaşayan sağlıklı kişilerde yapılan bu ölçümler sonucunda; eritrosit arginaz aktivite düzeyinin cinsiyetten etkilenmediğini, buna karşın yaşa bağılı olarak anlamlı bir farklılık gösterdiğini saptadık (43.7 ± 10.8 Ü/g-Hb'den 58.9 ± 13.3 'e yükselmiştir) (Tablo 7). Yaşın

artmasına paralel olarak ortaya çıkan artışın (özellikle de 40 yaş üzeri) her iki cinsiyette hormonal etkilerin değişmesiyle oluştuğu söylenebilir.

Ana görevi karaciğerde üre sentezlemek olan arginaz enzim düzeyinin yaş faktöründen etkilenmesi, kan üre düzeyinin de aynı şekilde yaşlılarda artış gösterdiği göz önüne alındığında sağlıklı bir bulgu olarak değerlendirilebilir kanısındayız. Bu bulgumuz daha önce bu konuda yapılan çalışmaların çoğu ile uygunluk göstermektedir (53, 55).

Bu konuda yapılan bir çalışmada puberte dönemindeki testislerde ve laktasyondaki meme bezinde büyüme ile arginaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (24).

Eritrosit arginaz aktivite düzeyine ek olarak ölçtüğümüz tam kan parametreleri düzeyleri üzerine yaş ve cinsiyetin etkisini incelediğimizde referans değerleri ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (68, 69). Hb düzeyinin yaşla artış gösterip 40 yaş üzerinde düştüğü ve cinsiyet faktöründen etkilendiği, erkeklerdeki düzeyinin kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Kan RBC düzeylerinde elde edilen bulgular da Hb ile paralellik göstermektedir. Diğer tam kan elemanlarından WBC sayımının yaş arttıkça hafif bir değişim gösterdiği, PLT sayımının ise bu iki faktörden etkilenmediği anlaşılmıştır. Bu bulgularımız bu konuda verilen bilgilere uygunluk göstermektedir (15, 18, 68, 69, 70) (Tablo 8).

Arginaz enzim aktivitesi ile doğrudan ilgili olan kan (serum) üre düzeyi yanı sıra diğer azotlu bileşiklerin (kreatinin, ürik asit, total protein ve albumin) düzeyleri ölçüldüğünde üre düzeyinin arginazdaki kadar yaştan etkilenmediği anlaşılmaktadır (12.6 ± 2.1 . ve 13.3 ± 3.7). Bu bulgumuz daha önceki çalışmalarla çelişmektedir (15, 18, 69). Diğer serum azotlu bileşiklerinde elde edilen düzeylerde daha önceki çalışmalarda verilen sonuçlarla çok büyük bir çelişkinin olmadığı görülmektedir (68,69) (Tablo 9). Serum kreatinin düzeylerinin de hem cinsiyet, hem yaştan etkilenmesi; çocuk ve yetişkin kadın ve erkeklerin kas kütleindeki ve aktivitesindeki farklılıkların kreatinin oluşumu üzerinde etkili oluşuyla açıklanan tüm çalışma sonuçlarına uymaktadır (18, 69).

Serum total protein ve albumin düzeyleri tüm gruplarda literatürle uyumlu, 3. grupta (20-38 y) cinsiyete bağlı değişimi literatürle çelişmektedir (18, 69) (Tablo 9).

Kontrol grubu serum ALT, AST, LDH ve GGT düzeylerinin bazı yaş gruplarında diğer gruplara oranla farklı bulunması ($p < 0.05$), ancak tüm gruplarda bu farklılığın gözlenmemiş olması genel bir artış ya da azalış yönünde fikir belirtmeyi olanaksız kılmaktadır (Tablo 10). Cinsiyetin bu düzeylere etkisi için de aynı bulgular elde edilmiştir. Serum ALP aktivite düzeylerinin 1. grupta (10 -11 yaş) diğer grup değerlerinden yüksek bulunması, bu yaş çocuklarda kemik büyümesinin devam etmesi ve ALP

aktivite düzeyinin de kemik gelişimi kriteri olan bir parametre oluşundandır. Ayrıca grupların çoğunda erkeklerde yüksek ALP aktivite düzeyi elde edilmiş olması da bu konuda elde edilen daha önceki çalışmaların bulgularıyla uygunluk göstermektedir (68, 69).

Serum düzeyinin vücut kütlesi, fiziksel aktivite ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilen CK aktivite düzeyinin biz de gruplarımızda çocuklarda erişkinlerden, erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu saptadık (Tablo 10). Tablo 11 incelendiğinde Serum Ca, Pi, Na ve K düzeylerinin de genel popülasyonlarda elde edilen değerlerden çok anlamlı bir farklılık göstermediklerini görmekteyiz.

Sağlıklı kontrol grubu düzeylerini kendi toplumumuzda elde edilen değerler ile karşılaştıramama nedeni olarak bu yönde yapılan çalışmaların azlığı yanı sıra kaynak bulma güçlükleri gösterilebilir. Klasik klinik biyokimya referans sonuçlarıyla karşılaştırma güçlüğü de; her ülkede ve o ülkenin farklı yörelerinde elde edilen patolojik sonuçların bu tür başka toplumlarda elde edilen sonuçlarla değil de, o yöre için elde edilen sağlıklı grup sonuçlarıyla karşılaştırılmasının patoloji-hastalık için daha sağlıklı sonuçlar vereceğinin gözden kaçırılmaması gerektiğidir.

Eritrosit arginaz düzeyinin yörede yaşayan kişilerde yaş faktöründen etkilendiğinin ortaya çıkartılmasından sonra çeşitli hastalıklarda aktivite düzeyi değişen arginaz (doku, serum ve diğer biyolojik sıvılarda) enziminin

hastanemize başvuran kanser tanılı hastalarda ne denli bir farklılık gösterdiğini ortaya koymak ise bu çalışmanın ikinci amacı idi. Başlangıçta kanserli hastaların geniş bir yaş yelpazesine sahip olabileceklerini düşünerek ilk bölümde kullanılan kontrol grubu düzeyleriyle karşılaştırma olanağımız olacağını düşünmüştük. Ancak örnek toplama işlemlerinin ilerleyişi içerisinde kanser grubu yaş ortalaması 59.6 ± 11.4 (40-80) olan kanserli grupta elde edilen sonuçlar yaş ortalaması 48.8 ± 9.2 (40-68) olan sağlıklı grup düzeyleriyle karşılaştırıldığında; kanserli hastalarda elde edilen eritrosit arginaz düzeylerinin (49.5 ± 13.1) kontrol düzeyinden (58.9 ± 13.3) önemli oranda farklılık gösterdiği, bu farklılığın da azalma yönünde olduğu Tablo 14'de görülmektedir ($p < 0.05$). Hastaların kemoterapi veya cerrahi tedavilerinden önce alınan örneklerde elde edilen bu sonuca ek olarak, takip edip örnek alabildiğimiz hastalarda tedavi ve operasyondan (13-17 gün) sonra eritrosit arginaz aktivite düzeylerinin daha da düştüğünü gözlemledik (Tablo 15). Kanserli hastalarda arginaz aktivite düzeyi ölçümleri genelde serumda yapıldığı için, bizim elde ettiğimiz eritrosit arginaz aktivite düzeylerindeki değişimlerin karşılaştırılmasında güçlük çekilmiştir.

Wu ve arkadaşları, Straus ve arkadaşları, Konarska ve arkadaşları farklı kanser türlerinde yaptıkları incelemelerde serum veya plazma arginaz düzeylerinin kontrollere oranla yüksek olduğunu ve bu artışın serum

arginazının kanserli hücrelerden fazla sentez ve salınımından ileri geldiğini ortaya koymuşlardır (10, 11, 12, 20, 58).

Eritrosit arginaz düzeyinin kanserli hastalarda değişiklik göstermediğini saptayan bir çalışma, bizim bulgularımızla çelişmektedir (5). Eritrosit arginaz düzeyinde bizim saptadığımız azalmanın, eritrositteki arginazın sentezindeki azalmadan ya da aşırı salınımından mı meydana geldiğini söylemek bu aşamada mümkün görünmemektedir. Söylenebilecek tek şey operasyon ya da kemoterapi sonucunda eritrosit arginaz düzeyinin daha önce elde edilen değerlerden de daha düşük olduğudur.

Eritrosit arginaz düzeyinin azalmasına karşın diğer parametre düzeylerinde (WBC, PLT) önemli bir farklılık saptanamazken eritrosit sayısında önemli bir düşüş saptanmıştır (Tablo 14) ($p < 0.05$). Eritrosit sayısının (RBC) malign hastalıklarda değişmediğinin gösterildiği çalışmaların sonuçları bizim bulgularımızla çelişmektedir (68).

Kanserli hastalarda total protein ve albumin düzeylerinin kontrollerden düşük bulunması ($p < 0.01$) da proteinlerin sentezinden sorumlu organların bu hastalarda etkilendiğini ortaya koymaktadır.

Plazma enzim aktivite düzeylerinin herhangi bir hastalıkta etkilenmesi, o enzimin ilgili doku ya da organın fonksiyonlarıyla ilgili olmasındandır. Örneğin karaciğer hastalıklarında ALT, AST, ALP ve GGT karaciğer fonksiyon testlerini ölçmede kriter enzimlerdir. Kanserli hastalarda da ya

doğrudan bir organda gelişen (karaciğer gibi) ya da birincil nedene bağlı olarak gelişen metastazın ilgili organı tutmasıyla bu enzim düzeylerinin değişeceği düşünülmektedir. Tablo 17 incelendiğinde organ spesifik enzimlerden sadece ALP düzeylerinde hafif bir artışın elde edilmesi de ($p < 0.01$), kanserli hastalarımızın bilemediğimiz metastaz gelişme mekanizması ile bağlantılı olabilir kanısındayız. Diğer enzim düzeylerinde istatistiksel olarak da önemli farklılığın elde edilememesi, kendileriyle ilgili organların bu kişilerde hastalıktan etkilenmediğine işaret olarak sayılabilir. ALP enzim düzeyi karaciğer ve kemik metastazlarında da arttığı için, elde ettiğimiz artışın hangi nedenden kaynaklandığı hakkında kesin bilgi edinmemizi zorlaştırmaktadır.

Kanserli hasta grubumuzdaki katyon ve Pi düzeylerinden sadece Na düzeylerinde hafif bir azalma gözlenmiştir (Tablo 18) ($p < 0.01$).

SONUÇ

Çalışmamızda sağlıklı ve kanser hastalık grubunda elde edilen bulgulardan gidilerek aşağıdaki sonuçlar çıkarılabilir kantsındayız.

1 - Geniş bir yaş yelpazesinde incelediğimiz sağlıklı grupta bazı parametrelerin cinsiyetten, bazılarının ise yaştan etkilendiği ortaya konmuştur. Bu sonuçların literatürlerin bazılarına uyup diğerlerine uymaması da; yöresel özelliklerin (sosyo-ekonomik durum, coğrafi özellik, genetik ve diğer çevre faktörleri) birinden diğerine farklılık göstermesi nedeniyle her yöre referans değerlerin o yöre için saptanmış olmasının gereği ile açıklanabilir.

2 - Kanserli hastalarda eritrosit arginaz aktivite düzeyi kontrollere oranla düşük bulunmuştur. Bu düşüşün operasyon ya da tedavi sonrasında daha da belirginleşmesi ve kontrol değerlerine ulaşmaması da ya kan örneğinin daha geç evrede alınması ya da tümör dokusunun tam olarak uzaklaştırılmaması ile açıklanabilir.

3 - Kanserli hastalarda ölçülen ana parametre olan eritrosit arginaz aktivitesi yanı sıra ölçülen diğer parametrelerin de değişiklik göstermesinin, birincil organa ek olarak gelişebilecek metastatik yayılıma bağlı olduğu ileri sürülebilir. Bunun dışında diğer parametre düzeylerinin kontrol grubundan farklılık göstermediğini saptadık.

4 - Eritrosit arginaz aktivite düzeyi ile ilgili sonuçların daha net ve sağlıklı olarak değerlendirilebilmesinin, eritrositin yanı sıra serum arginaz aktivite düzeyi ölçümü ile sağlanacağı kanısı uyanmıştır. Bundan sonraki aşamada serumda eritrosittekinden 200 kat düşük olan arginaz aktivitesini duyarlı bir biçimde ölçecek yöntemlerin ve modifikasyonların yapılmasına karar verilmiştir.

ÖZET

Bu çalışma Gaziantep yöresinde yaşayan çeşitli yaş gruplarında toplam 161 (76 K, 85 E) bireyden oluşan kontrol grubunda ve Gaziantep Üniversitesi Araştırma Hastanesi'nde yatan 59 (23 K, 36 E) kanser hastası üzerinde yapılmıştır. Bu gruplarda eritrosit arginaz aktivitesine ek olarak serum BUN, kreatinin, ürik asit, total protein, albumin, Ca, Pi, Na, K seviyeleri ve ALT, AST, GGT, ALP, LDH, CK aktivitesi ve tam kan sayımı (Hb, RBC, WBC, PLT) ölçülerek bulunan sonuçlar kanser ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı.

Kontrol grubunda eritrosit arginaz aktivite düzeyi yaştan etkilenecek (43.7±10.8 Ü/g-Hb)'den (58.9±13.3 Ü/g-Hb)'e yükseldi. RBC, Hb, serum kreatinin, ALP, CK değerleri yaşa ve cinsiyete göre istatistiksel olarak farklı bulundu. Fakat diğer parametreler değişmedi. Kanserli hastalarda eritrosit arginaz aktivite düzeyi (49.5±13.1 Ü/g-Hb) kontrol grubundan (58.9±13.3 Ü/g-Hb) istatistiksel olarak farklı bulundu. Kemoterapi ve cerrahi tedaviden sonra eritrosit arginaz aktivitesinin düştüğü gözlemlendi. RBC, total protein ve albumin kontrol grubundan daha düşük, ALP yüksek olarak bulundu.

Bu çalışma farklı bölgelerde bulunan her laboratuvarın kendi referans değerlerini saptaması gereğini ve kanserli hastalarda eritrosit arginaz aktivitesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstermiştir.

SUMMARY

In this study a total of 161 (76 F, 85 M) control subjects of various ages living in Gaziantep area, and 59 (23 F, 36 M) cancer patients hospitalized in University of Gaziantep Research Hospital were investigated. In these groups, in addition to levels of erythrocyte arginase activity, serum BUN, creatinine, uric acid, total protein, albumin, Ca, Pi, Na, K levels and ALT, AST, GGT, ALP, LDH, CK activity levels and whole blood counts (Hb, RBC, WBC, PLT) were performed and the results obtained were compared between the cancer and the control groups.

The levels of erythrocyte arginase activity in the control group were affected by age and the level (43.7 ± 10.8 Ü/g-Hb) was increased (58.9 ± 13.3 Ü/g-Hb) due to age. RBC, Hb, serum creatinine, ALP, CK values were statistically different by sex or age groups. But other parameters were not affected. The level of erythrocyte arginase activity in cancer patients (49.5 ± 13.1 Ü/g-Hb) was statistically different from the control group value (58.9 ± 13.3 Ü/g-Hb). After chemotherapy or surgery erythrocyte arginase activity levels decreased. The values of RBC, total protein and albumin were lower and ALP was higher than the control group's values.

The results of this study indicated that: each laboratory located in different regions should determine its own reference values and erythrocyte arginase activity levels in cancer patients were lower than the control group's values.

KAYNAKLAR

1- Spector EB, Rice SCH, Moedjono S et al. : Biochemical properties of arginase in human adult and fetal tissues. *Biochem Med* 28:165-175, 1982.

2- Berüter J, Colombo JP, Bachmann C: Purification and properties of arginase from human liver and erythrocytes. *Biochem J* 175: 449-454, 1978.

3- Xu Q, Baker BS, Tata JR: Developmental and hormonal regulation of the xenopus liver type arginase gene. *Eur J Biochem* 211: 891-898, 1993.

4- Dala E, Szajani B: Immobilization, characterization, and laboratory-scale application of bovine liver arginase. *App Biochem and Biotech* 49 : 203-215, 1994.

5- King J : *Practical Clinical Enzymology*. London: D.van Nostrand , 1965, P.220

6- Multhaupt H, Fritz P, Schumacher K: Immuno-histochemical localisation of arginase in human liver using monoclonal antibodies against human liver arginase. *Histochemistry* 87: 465-470, 1987.

7- Colombo JP, Konarska L: *Methods of Enzymatic Analysis* (3 rd Ed.). Mannheim: Verlag, 1984. p.285

8- Leu S, Wang S: Clinical significance of arginase in colorectal cancer. *Cancer* 70 (4) : 733-736, 1992.

9- Reczkowski RS, Ash DE: Rat liver arginase : Kinetic mechanism, alternate substrates and inhibitors. *Arch Biochem Biophys* 312 (1) : 31-37, 1994.

10- Straus B, Cepelak I, Festa G: Arginase, a new marker of mammary carcinoma. *Clin Chim Acta* 210 : 5-12, 1992.

11- Wu C, Chi C, Lin E et al. : Serum arginase level in patients with gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 18 (1) : 84-85, 1994.

12- Konarska L, Kolasa T, Albrecht P et al. : Can arginase be a marker of the large bowel neoplasia ?. *Acta Biochim Polon* 40 (1) : 164-166, 1993.

13- Pasternak CA: İnsan Biyokimyasına Giriş. In: Enzimler, Ciliv G, Emerk K, Karan A (Çevirenler). Ankara, Çağ Matbaacılık, 1980. p.13

14- Murray RK, Mayes PA, Granner DK et al. : Harper'in Biyokimyası. In : Proteinlerin ve Aminoasit Azotunun Katabolizması, Rodwell VW, Gülriz Menteş (Çeviren), İstanbul: Barış Kitabevi, 1990. p.340

15- Henry JB: Clinical Diagnosis Management By Laboratory Methods. In : Clinical Enzymology (18 nd ed). Pincus MR, Zimmerman IJ, Henry JB. London. Saunders 1991. p.250

- 16- Gözükara EM: *Biyokimya*. Ankara: Taş Kitabevi, 1990. p.572
- 17- Lehninger A, Nelson D, Cox M : *Principles of Biochemistry*, (2 nd ed). New York: Worth Publishers, 1993. p. 198
- 18- Burtis CA, Ashwood ER: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* (2 nd ed). London: Saunders, 1994. p.735
- 19- Mendez JD, Arreola MA: Effect of L-arginine on pancreatic arginase activity and polyamines in alloxan treated rats: *Biochem Intern* 28 (4) : 569-575, 1992.
- 20- Wang S, Chen M, Huang M et al. : Plasma arginase concentration measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in normal adult population. *Clin Biochem* 26: 445-460 1993.
- 21- Jansen A, Lewis S, Cattell V et al. : Arginase is a major pathway of L-arginine metabolism in nephritic glomeruli, *Kidney Intern* 42: 1107-1112, 1992.
- 22- Huang M, Yang C, Wang S : Inhibition of lymphocyte proliferation by liver arginase. *Life Sci* 51: 1725-1730, 1992.
- 23- Albina JE, Abate JA, Mastrofrancesco B : Role of ornithine as a proline precursor in healing wounds. *J Surg Res* 55: 97-102, 1993.

24- Kumar AN, Kalyankar GD: Effect of steroid hormones on age dependent changes in rat arginase isoenzymes. *Exper Gerontol* 19: 191-198, 1984.

25- Porembaska Z, Grabon W, Zelazowska E et al. : Nonidentity of subunits of human kidney arginase A₁ and human liver arginase A₅. *Acta Biochim Polon* 40 (4) : 465-470, 1993.

26- Zamecka E, Porembaska Z : Five forms of arginase in human tissues. *Biochem Med Met Biol* 39: 258-266, 1988

27- Schimke RT : The Importance of both synthesis and degradation in the control of arginase levels in rat liver. *J Biol Chem* 239 (11) : 3808-3817, 1964.

28- Maggine S, Stoecklin-Tschan FB, Mörkofer Zvez S et al. : New kinetic parameters for rat liver arginase measured at nearphysiological steady-state concentrations of arginine and Mn²⁺. *Biochemistry* 283: 653-660, 1992.

29- Dhanakoti SN, Brosnan ME, Herzberg GR et al. : Cellular and subcellular localization of enzymes of arginine metabolism in rat kidney. *Biochem J* 282: 369-375, 1992.

30- Levillain O, Citharel A, Morel F et al. : Arginine syntesis in mouse and rabbit nephron: localization and functional significance. *Am J Physiol Soc* 264: 1038-1045, 1993.

31- Bouby N, Coutaud C, Bankir L: Arginine synthesis by the proximal convoluted tubule in rats with chronic renal failure. *Miner Electrol Metab* 18: 101-103, 1992.

32- Robertson CA, Green BG, Niedzwiecki L et al. : Effect of nitric oxide synthase substrate analog inhibitors on rat liver arginase. *Biochem Biophys Res Commun* 197: 523-528, 1993.

33- Nikolic J, Bjelakovic G, Kocic G : Effects of folic acid and methotrexate on arginase activity in regenerating rat liver tissue. *Arch Intern Physiol Biochim Biophys* 101: 271-273, 1993.

34- Smith EL, Hill RL, Lehman IR et al. : *Principles of Biochemistry* (7 th ed). Singapore : Mc Graw-Hill Book Co. 1983 P.641

35- Matsuzaki S, Suzuki M, Hamana K : A Possible role of arginase in the regulation of polyamine biosynthesis in the rat thyroid. *Acta Endocrinol* 98: 57-61, 1981.

36- Elsen AF, Leroy JG : Arginase isoenzymes in human diploid fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 62 (2) : 191-198, 1975.

37- Brock AA, Chapman SA, Ulman EA et al. : Dietary manganese deficiency decreases rat hepatic arginase activity. *J Nutr* 124: 340-344, 1994.

38- Diez AM, Campo ML, Soler G : Trypsin digestion of arginase: evidence for a stable conformation manganese directed. *Int J Biochem* 24 (12): 1925-1932, 1992.

39- Carl GF, Blackwell LK, Barnett FC et al. : Manganese and epilepsy: brain glutamine synthetase and liver arginase activities in genetically epilepsy prone and chronically seized rats. *Epilepsia* 34 (3) : 441-446, 1993.

40- Kuhn NJ, Talbot J, Ward S : pH-sensitive control of arginase by Mn (II) ions at submicromolar concentrations. *Arch Biochem Biophys* 286 (1) : 217-221, 1991.

41- Geyer JW, Dabich D : Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. *Analy Biochem* 39: 412-417, 1971.

42- Garganta CL, Bond JS : Assay and kinetics of arginase. *Analy Biochem* 154 : 388-394, 1986.

43- Aminlari M : A Novel colorimetric method for assaying arginase activity. *Clin Biochem* 25: 431-436, 1992.

44- Ikemoto M, Ishida A, Tsunekawa S et al. : Enzyme immunoassay of liver type arginase and its potential clinical application. *Clin Chem* 39 (5) : 794-799, 1993.

45- Snodgrass PJ, Lin RC, Müller WA et al. : Induction of urea cycle enzymes of rat liver by glucagon. *J Biol Chem* 8: 2748-2753, 1978.

46- Bond JS, Failla ML, Unger DF : Elevated manganese concentration and arginase activity in livers of streptozotocin induced diabetic rats. *J Biol Chem* 258 (13) : 8004-8009, 1993.

47- Tarnowski R, Tomosik A : Changes of the activities of urea cycle enzymes extracted from rat liver after surgical reduction of stomach capacity and after feeding. *Arch Anim Nutr* 46 (2) : 167-171, 1994.

48- Yamini S, Carswell N, Michaelis OE et al. : Adaptation in enzyme (metabolic) pathways to obesity, carbohydrate diet and to the occurrence of NIDDM in male and female SHR/N-Cp Rats. *Intern J Obes* 16: 765-774, 1992.

49- Blachier F, Toul HM, Posho L et al. : Intestinal arginine metabolism during development evidence for de novo synthesis of L-arginine in newborn pig enterocytes. *Eur J Biochem* 216: 109-117, 1993.

50- Kochakian CD, Bartlett MN : The effect of crystalline adrenal cortical steroids, DL-tyroxine, and epinephrine on the alkaline and acid phosphates and arginase of the liver and kidney of the normal adult rat. *J Biol Chem* 176: 243-247, 1948.

51- Marti J, Portoles M, Nacher IJ et al. : Effect of thyroid hormones on urea biosynthesis and related processes in rat liver. *Endocrinology* 123 (5) : 2167 -2174, 1988.

52- Jorda A, Cabo J, Grisolia S : Changes in the levels of urea cycle enzymes and in metabolites there of in diabetes. Enzyme 26: 240-244, 1981.

53- Şeker H, Güner SR, Gülen Ş : Hiperprolaktinemi ve gebeliğin kadınların tükürük ve eritrosit arginaz düzeylerine etkileri. Türk Biyokimya Derneği XIII. Ulusal Biyokimya Kongresi Özet Kitabı C-543, 1996.

54- Kalhan SC, Tserng K, Gilfillan C et al. : Metabolism of urea and glucose in normal and diabetic pregnancy. Metabolism 31 (8): 824-833, 1982.

55- Şeker H, Akgün A, Gülen Ş : Menapozal durumlara göre kadınlarda eritrosit ve tükürük arginaz aktiviteleri. Türk Biyokimya Derneği XIII. Ulusal Biyokimya Kongresi Özet Kitabı C-544, 1996.

56- Anderson WAD, Scott TM : Kısa Patoloji. In: Gelişme Bozuklukları (3 rd ed). Aykan TB, Tüzüner N, Sav A, İnce G (Çevirenler) İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi, 1986. p. 284

57- Andreoli TE, Carpanter CCJ, Plum F et al. : Cecil Essentials of Medicine. (Türkçesi) (2 nd ed) Baktıroğlu S. (Çeviren), İstanbul. Yüce Yayınları. 1991. p. 594

58- Wu C, Wang S, Chang T et al. : Content of glucocorticoid receptor and arginase in gastric cancer and normal gastric mucosal tissues. Cancer 64 (12) : 2552-2556, 1986.

59- Lea MA , Xiao Q, Klein K et al. : Inhibitory effect of arginine restriction on hepatoma growth. *Canc Biochem Biophys* 13: 171-179, 1993.

60- Vafa AZ, Grover PK, Pretlow TG et al. : Study of activities of arginase, hexosaminidase, and leucine aminopeptidase in prostatic fluid. *Urology* 42 (2) : 138-143, 1993.

61- Vijayaraghavan M, Nagarajan B : Mutagenic potential of acute exposure to organophosphorus and organochlorine compounds. *Mutat Res* 321: 103-111, 1994.

62- Gatti R, Cerone R, Caruso U et al. : Biochemical diagnosis and follow-up in a new Italian patient with hyperargininaemia. *J Inher Metab Dis* 16: 1050, 1993.

63- Grody WW, Kern RM, Klein D et al. : Arginase deficiency manifesting delayed clinical sequelae and induction of a kidney arginase isoenzyme. *Hum Genet* 91: 1-5, 1993.

64- Scheuerle AE, Mcvie R : Arginase deficiency presenting as cerebral palsy. *Pediatrics* 91: 995-996, 1993.

65- Candito M, Bebin B, Saban CV et al. : Arginase deficiency in two brothers. *J Inher Metab Dis* 16: 1054-1056, 1993.

66- Beckman Instrument Company Chemistry Information Manual, 1991.

67- Sysmex N-1500 Automated Hematology Analyses Manual, 1990.